



ASSOCIAZIONE
TRIVENETA
DI UROLOGIA

63° CONVEGNO

TRA PASSATO E FUTURO: INNOVAZIONI E STRATEGIE IN UROLOGIA



8 Novembre 2008
Villa Ducale
DOLO



30° ANNIVERSARIO DELL'UROLOGIA DI DOLO



STRUTTURA OPERATIVA COMPLESSA DI UROLOGIA
OSPEDALE DI DOLO - ULSS 13
DIRETTORE: DR. ANTONIO CISTERNINO

**BIOEQUIVALENZA E SOSTITUIBILITA':
si fa presto a dire generico**

Andrea Gazzaniga

Universita' degli Studi di Milano



TRA PASSATO E FUTURO: INNOVAZIONI E STRATEGIE IN UROLOGIA

8 Novembre 2008

Villa Ducale

DOLO

10° ANNIVERSARIO DELL'UROLOGIA DI DOLO



STRUTTURA OPERATIVA COMPLESSA DI UROLOGIA
OSPEDALE DI DOLO - ULSS 13
DIRETTORE: DR. ANTONIO CISTERMINO

BIOEQUIVALENZA E SOSTITUIBILITA': si fa presto a dire generico

Andrea Gazzaniga

Universita' degli Studi di Milano



quattro parti

- saranno famosi?* [valutazione critica sul "generico" oggi in italia]
- anomalie informazione*
- aspetti tecnico-scientifici [BA & BE]*
- liste di trasparenza/che fare ?*





Generici: saranno famosi ?





Generici: saranno famosi ?

Da dove partire?

Quale il primo doveroso commento?

... per sgombrare il campo da ogni equivoco ...



Generici: saranno famosi ?

Da dove partire?

Quale il primo doveroso commento?

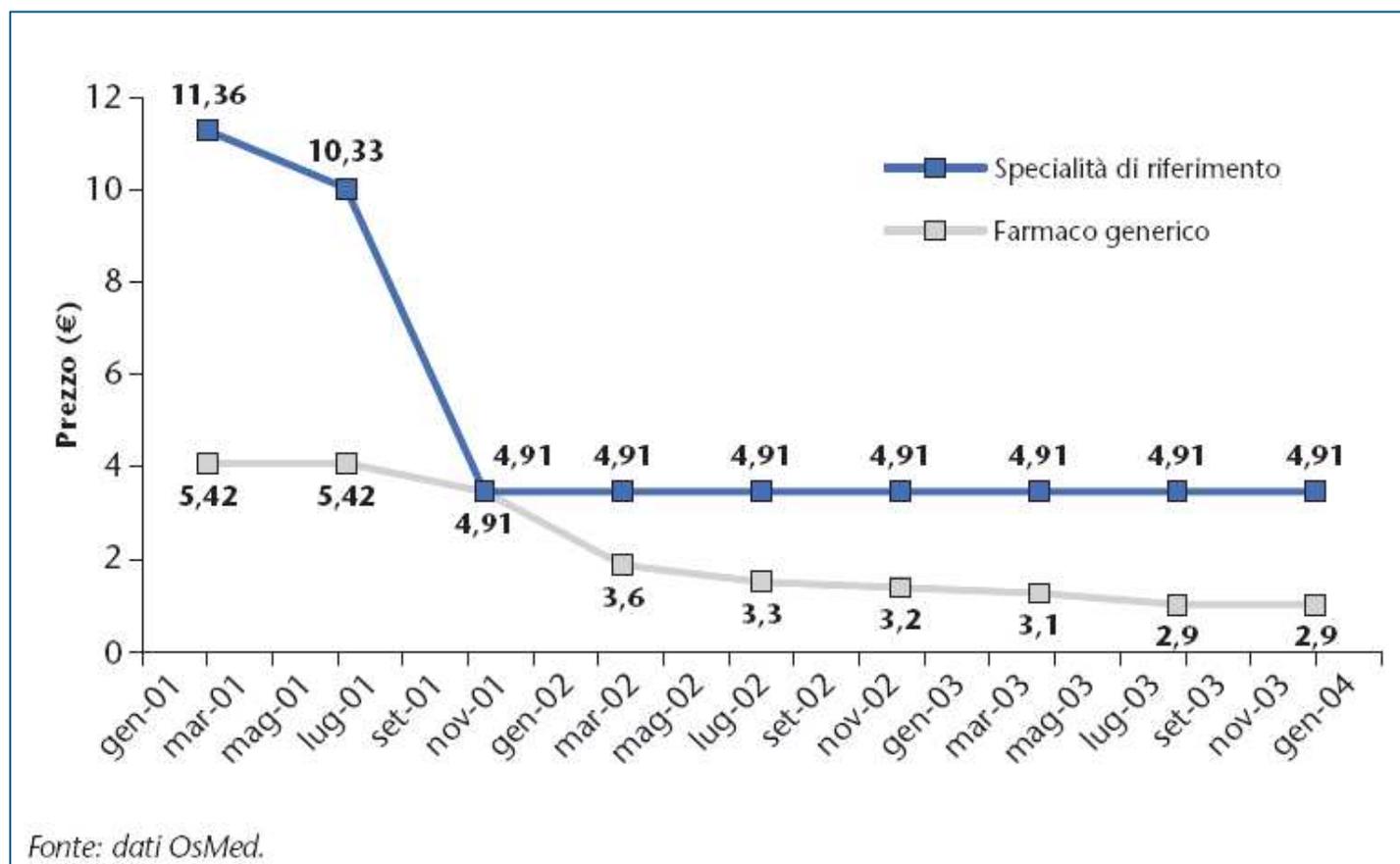
... per sgombrare il campo da ogni equivoco ...

... ogni decisione legata all'introduzione del generico è da considerarsi primariamente, se non esclusivamente, dovuta alla esigenza ed alla volontà di contenimento della spesa farmaceutica.

... nella partita che si gioca intorno al generico si intravedono già possibili vincitori ?



Generici: saranno famosi ?



... nella partita che si gioca intorno al generico si intravedono già possibili vincitori ?



Generici: saranno famosi ?

*... sul fatto che in un mondo farmaceutico maturo e moderno i generici possano trovare una loro giusta collocazione sono ormai **quasi tutti** d'accordo.*



Generici: saranno famosi ?

... *tuttavia faticano* ad imporsi

... *perche' ?*

... *quali sono problemi ?*

... *sul fatto che in un mondo farmaceutico maturo e moderno i generici possano trovare una loro giusta collocazione sono ormai quasi tutti d'accordo.*



Generici: saranno famosi ?

... *tuttavia faticano* ad imporsi

... *perche' ?*

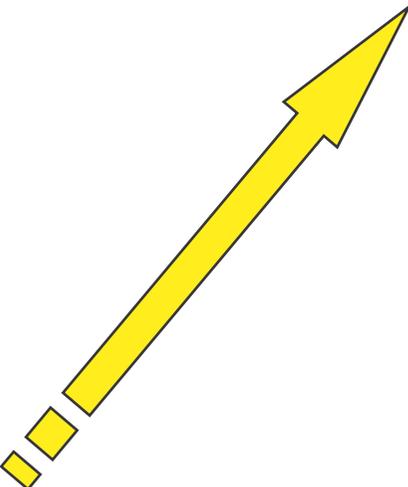
... *quali sono problemi ?*

... *sembrerebbero non esserci piu' ostacoli regolatori ne' altri problemi tecnici*



Generici..... saranno famosi...

DL 323 del 20/06/96 convertito in Legge 425 del 8/08/96



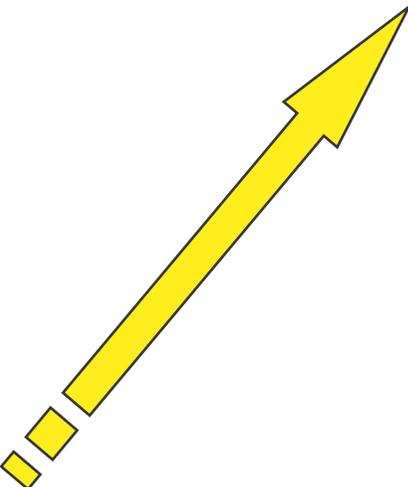
GENERICO: medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo, identificato dalla denominazione comune internazionale del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'AIC, che sia *bioequivalente* rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche.

... sembrerebbero non esserci piu' ostacoli regolatori ne' altri problemi tecnici



Generici..... saranno famosi...

DL 323 del 20/06/96 convertito in Legge 425 del 8/08/96



GENERICICO: medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo, identificato dalla denominazione comune internazionale del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'AIC, che sia *bioequivalente* rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche.

... per quasi 5 anni silenzio normativo

... sembrerebbero non esserci piu' ostacoli regolatori ne' altri problemi tecnici

Generici..... saranno famosi...



DLvo 347 del 18.09.2001

articolo 7 -A decorrere dal 1° novembre 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 ottenuto dalla media ponderata dei tre prezzi più bassi dei corrispondenti farmaci generici disponibili** nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla Regione.

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.

... sembrerebbero non esserci piu' ostacoli regolatori ne' altri problemi tecnici



Generici..... saranno famosi...

DLvo 347 del 18.09.2001

articolo 7 -A decorrere dal 1° novembre 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

... sostituibilità da parte del
farmacista

con un medicinale uguale avente un prezzo più basso di quello originariamente prescritto dal medico stesso.

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.

... sembrerebbero non esserci più ostacoli regolatori né altri problemi tecnici



Generici..... saranno famosi...

*... sostituibilità da parte del
farmacista*

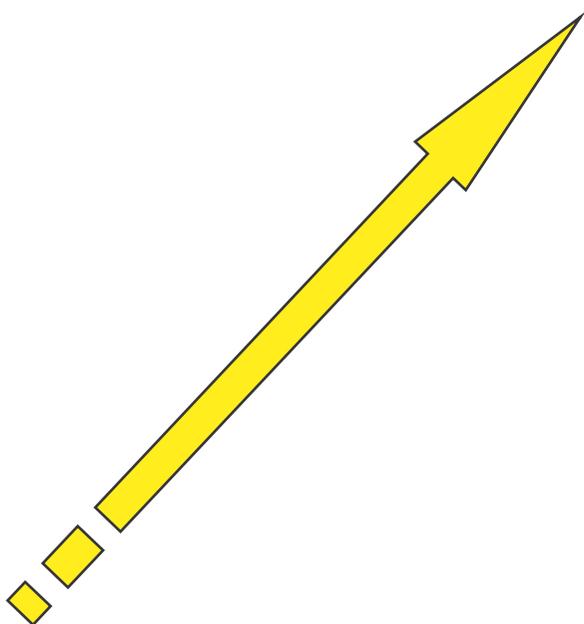
*... a maggior
ragione ...*

... sembrerebbero non esserci piu' ostacoli regolatori ne' altri problemi tecnici



Generici..... saranno famosi...

... invece riserve da parte di molti



*cittadini/utenti/pazienti
medici
farmacisti*

... sembrerebbero non esserci piu' ostacoli regolatori ne' altri problemi tecnici



Generici..... saranno famosi...

*cittadini/utenti/pazienti
medici
farmacisti*

... probabile che sia allora un problema di informazione



Generici..... saranno famosi...

informazione/disinformazione ?

... probabile che sia allora un problema di informazione



Generici..... saranno famosi...

informazione/disinformazione ?

... molti la pensano così..

*Le aziende farmaceutiche
non genericiste*



*Genericisti, istituzioni, assoc.
consumatori*

... probabile che sia allora un problema di informazione



Generici..... saranno famosi...

informazione/disinformazione ?

... molti la pensano così..

*Le aziende farmaceutiche
non genericiste*

...tendono a seminare dubbi sulla qualità



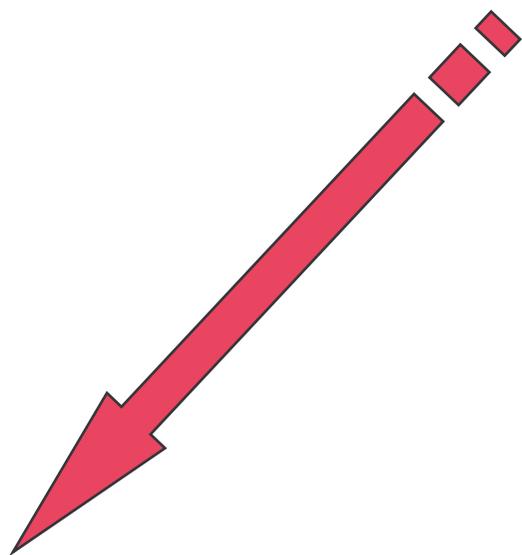
*Genericisti, istituzioni, assoc.
consumatori*

...tendono a semplificare

... probabile che sia allora un problema di informazione



Generici..... saranno famosi...

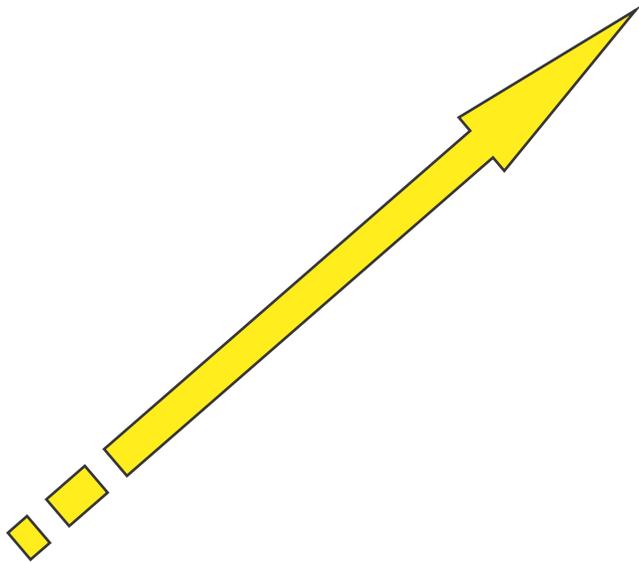


... siamo sicuri che con la decisione [... epocale?] di passare dalla denominazione di generico a quella di equivalente non si finisca per disorientare ancora di piu'?

Generici..... saranno famosi...



San Cristobal_ Chiapas_ Mexico



... siamo sicuri che con la decisione [... epocale?] di passare dalla denominazione di generico a quella di equivalente non si finisca per disorientare ancora di piu'?



Generici..... saranno famosi...



*Generici si, generici no
Medicinali equivalenti? ...*

... siamo sicuri che con la decisione [... epocale?] di passare dalla denominazione di generico a quella di equivalente non si finisca per disorientare ancora di piu'?



Generici..... saranno famosi...



*... ma anche "farmaci off-patent" ...
...specialita' copia ...*

*Generici si, generici no
Medicinali equivalenti? ...*

... siamo sicuri che con la decisione [... epocale?] di passare dalla denominazione di generico a quella di equivalente non si finisca per disorientare ancora di piu'?



Generici..... saranno famosi...



*... ma anche "farmaci off-patent" ...
...specialita' copia ...
...tutti insieme allegramente nelle
liste di trasparenza*

*Generici si, generici no
Medicinali equivalenti? ...
Liste di trasparenza*



Generici..... saranno famosi...



*... ma anche "farmaci off-patent" ...
...specialita' copia ...
...tutti insieme allegramente nelle
liste di trasparenza*

*Generici si, generici no
Medicinali equivalenti? ...
Liste di trasparenza*

*Troppa disinvoltura che spesso nega e
offende l'aspetto tecnico-scientifico*



Generici..... saranno famosi...



*... ma anche "farmaci off-patent" ...
...specialita' copia ...
...tutti insieme allegramente nelle
liste di trasparenza*

*Generici si, generici no
Medicinali equivalenti? ...
Liste di trasparenza*

*Troppa disinvoltura che spesso nega e
offende l'aspetto tecnico-scientifico*

*... in nome di una **sostituibilita'** che
non puo' attendere...*



Generici..... saranno famosi...

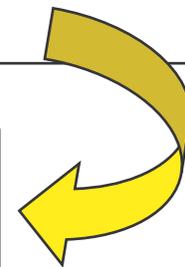
*... ma anche "farmaci off-patent" ...
...specialita' copia ...
...tutti insieme allegramente nelle
liste di trasparenza*

*Generici si, generici no
Medicinali equivalenti? ...
Liste di trasparenza*

*Troppa disinvoltura che spesso nega e
offende l'aspetto tecnico-scientifico*

*... in nome di una **sostituibilita'** che
non puo' attendere...*

*... gli aspetti tecnici, peraltro semplici, sono davvero ben
recepiti?...o qualcuno pensa possano essere trascurati?*





Generici..... saranno famosi...

Troppa disinvoltura che spesso nega e offende l'aspetto tecnico-scientifico

... un po' di guai li abbiamo già avuti

*... in nome di una **sostituibilità** che non può attendere...*

... gli aspetti tecnici, peraltro semplici, sono davvero ben recepiti?...o qualcuno pensa possano essere trascurati?



Generici..... saranno famosi...

Sui farmaci generici la Cuf apre un'indagine a tutto campo

BOCCIATI DUE GENERICI

Quotidiani vari -fine 2001

Corriere della Sera - 9 Sett 06

Inchiesta di Torino sui dossier irregolari, provvedimenti dell'Aifa

**Farmaci generici fasulli
Primi stop alle vendite**

Nuove perquisizioni nelle aziende. Ispezioni in Ucraina

... un po' di guai li abbiamo già avuti

... gli aspetti tecnici, peraltro semplici, sono davvero ben recepiti?...o qualcuno pensa possano essere trascurati?



Generici..... saranno famosi...

Un po' troppo generici?

Da *Corriere Salute*, 28 ottobre 2001

Si fa in fretta a dire farmaco generico

Da *Doctor*, n°13, 16/31 ottobre 2001

... un po' di guai li abbiamo già avuti

Generico meno caro. Ma quanto vale?

Da *L'Espresso*, 20 settembre 2001

... gli aspetti tecnici, peraltro semplici, sono davvero ben recepiti?...o qualcuno pensa possano essere trascurati?



Generici..... saranno famosi...

Il Sole 24 Ore
Giovedì 22 Maggio 2008 - N. 140

Sanità e scandali. Inchiesta della Procura di Torino: sul mercato senza controlli prodotti a rischio

Frode sui farmaci, otto arresti

Tra i fermati due funzionari dell'Aifa, l'agenzia di vigilanza

Paolo Piacenza
TORINO

commercio dei farmaci e di vigilare sul loro utilizzo e sulla

Un tempo, i chioschi

scissione della

enze.

ella Re-

ndagato

un diri-

dell'Ai-

ieri un

i media-



**Montepaschi
vende le cantine
Fontanafredda**

Castello, cantina e 80 ettari di vigneti dei Tenimenti di

Salute. Inviata una lettera per sollecitare chiarimenti Farmindustria all'Antitrust: più trasparenza sui maxisconti

Roberto Turno
ROMA

gio» per le industrie che liprati-
cano. Senza trasformarsi in
vantaggio né per i cittadini né

Ssn, in sostanza, rimborsereb-
be a un prezzo d'etichetta che
in più, così di gran lunga su-

... un po' di guai li abbiamo già avuti

'Analisi prive di significato' L'inchiesta parte dall'ateneo

Repubblica — 22 maggio 2008 pagina 6 sezione: TORINO

Batte a Torino il cuore dell'inchiesta che sta terremotando l'Agenzia italiana del farmaco e blasonate case produttrici di medicinali. Perché

... gli aspetti tecnici, peraltro semplici, sono davvero ben recepiti?...o qualcuno pensa possano essere trascurati?



Generici..... saranno famosi...

Il Sole 24 Ore
Giovedì 22 Maggio 2008 - N. 140

Sanità e scandali. Inchiesta della Procura di Torino: sul mercato senza controlli prodotti a rischio

Frode sui farmaci, otto arresti

Tra i fermati due funzionari dell'Aifa, l'agenzia di vigilanza

Paolo Piacenza
TORINO

commercio dei farmaci e di vigilare sul loro utilizzo e sulla

Un'operazione che ha

cauzione della sanzione.

ella Rendagato un diri-dell'Ai-rieri un i media-



Montepaschi vende le cantine Fontanafredda

Castello, cantina e 80 ettari di vigneti dei Tenimenti di

Salute. Inviata una lettera per sollecitare chiarimenti Farmindustria all'Antitrust: più trasparenza sui maxisconti

Roberto Turno
ROMA

gio» per le industrie che liprati-cano. Senza trasformarsi in vantaggio né per i cittadini né

Ssn, in sostanza, rimborserebbe a un prezzo d'etichetta che in più costi di gran lunga superiore

... un po' di guai li abbiamo già avuti

'Analisi prive di significato' L'inchiesta parte dall'ateneo

Repubblica — 22 maggio 2008 pagina 6 sezione: TORINO

Batte a Torino il cuore dell'inchiesta che sta terremotando l'Agenzia italiana del farmaco e blasonate case produttrici di medicinali. Perché

... per capire e ben operare non si può prescindere dalla piena consapevolezza tecnica e normativa del problema



Generici..... saranno famosi...

per capire davvero ... bisogna prenderla un po' alla larga...

... per capire e ben operare non si puo' prescindere dalla piena consapevolezza tecnica e normativa del problema



Generici..... saranno famosi...

per capire davvero ... bisogna prenderla un po' alla larga...

*L'efficacia di un trattamento farmacologico non dipende soltanto dalla scelta del principio attivo ma anche da una sua corretta formulazione dal punto di vista **tecnico** e **biofarmaceutico**.*

... per capire e ben operare non si puo' prescindere dalla piena consapevolezza tecnica e normativa del problema

quando uno ha mal di testa...

ha un solo desiderio...

quando uno ha mal di testa...

ha un solo desiderio...

Bioinequivalence of Aspirin tablets, cumulative apparent salicylate excreted following administration of two 0.3 g Aspirin tablets .

Levy, *J. Pharm. Sci.* 50, 380 (1961)

quando uno ha mal di testa...

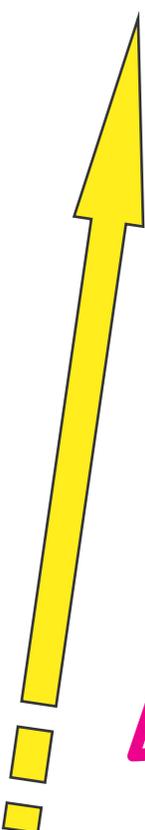
ha un solo desiderio...

Bioinequivalence of Aspirin tablets, cumulative apparent salicylate excreted following administration of two 0.3 g Aspirin tablets .

Levy, J. Pharm. Sci. 50, 380 (1961)

Biofarmaceutica *significa tradizionalmente*

*studio dell'influenza della forma farmaceutica
sull'attività biologica di un principio attivo.*



i farmaci raramente possono essere somministrati come tali, cioè in uno "stato non formulato"

Biofarmaceutica *significa tradizionalmente*

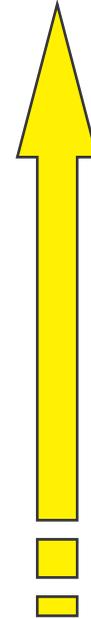
studio dell'influenza della forma farmaceutica sull'attività biologica di un principio attivo.

i farmaci raramente possono essere somministrati come tali, cioè in uno "stato non formulato"



necessità di forme di dosaggio

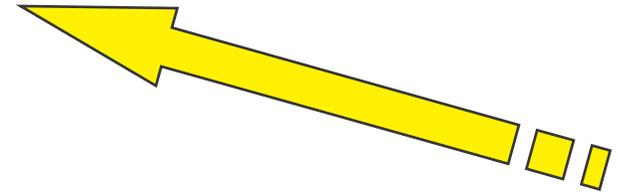
Il lavoro di formulazione ha come obiettivo quello di perseguire una determinata



necessità di forme di dosaggio

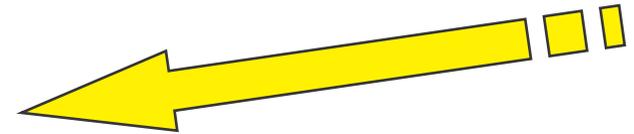
Il lavoro di formulazione ha come obiettivo quello di perseguire una determinata

■ *insorgenza*



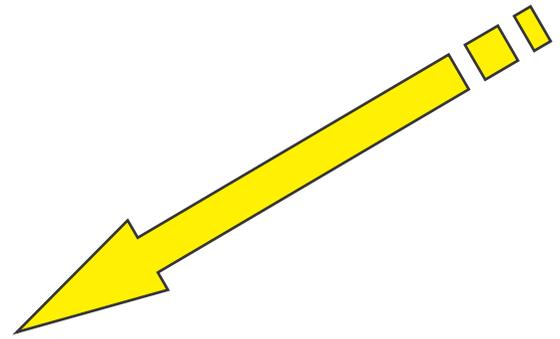
Il lavoro di formulazione ha come obiettivo quello di perseguire una determinata

- *insorgenza*
- *durata*



Il lavoro di formulazione ha come obiettivo quello di perseguire una determinata

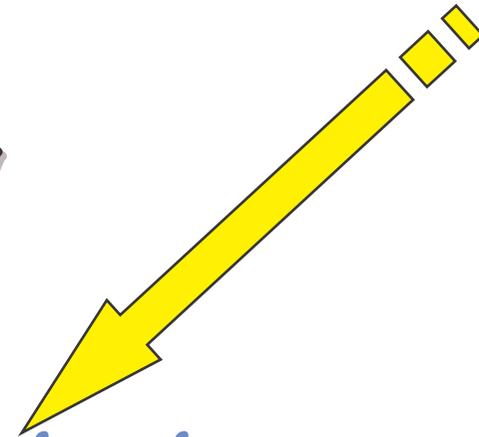
- *insorgenza*
- *durata*
- *grandezza*



Il lavoro di formulazione ha come obiettivo quello di perseguire una determinata

- *insorgenza*
- *durata*
- *grandezza*

della risposta terapeutica



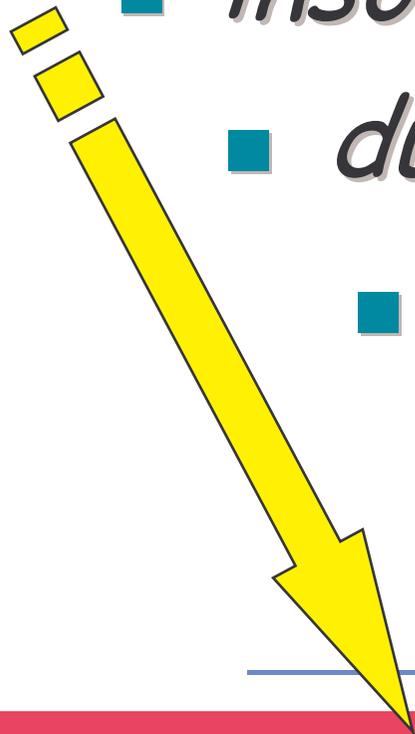
... per i generici ...

- *insorgenza*
- *durata*
- *grandezza*

della risposta terapeutica

... per i generici ...

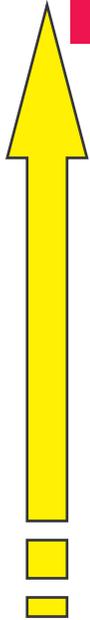
- *insorgenza*
- *durata*
- *grandezza*



della risposta terapeutica

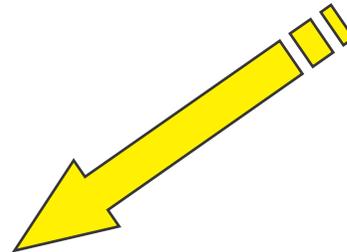
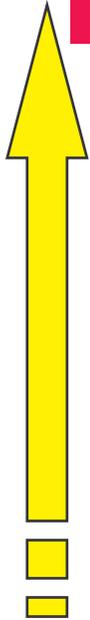
*... devono essere comparabili
a quello di un preparato che fa da riferimento*

... solo ed esclusivamente in questo caso i generici rientrano nella definizione dell'OMS



... devono essere comparabili a quello di un preparato che fa da riferimento

... solo ed esclusivamente in questo caso i generici rientrano nella definizione dell'OMS



**INTERCHANGEABLE MULTI-SOURCE
PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

... devono essere comparabili a quello di un preparato che fa da riferimento

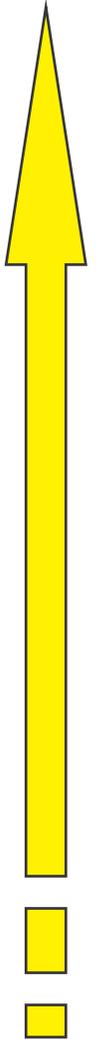
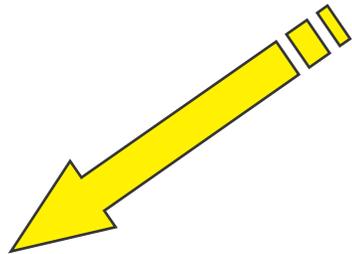
... solo ed esclusivamente in questo caso i generici rientrano nella definizione dell'OMS

**INTERCHANGEABLE MULTI-SOURCE
PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

... ma per essere intercambiabile/sostituibile deve essere bioequivalente.

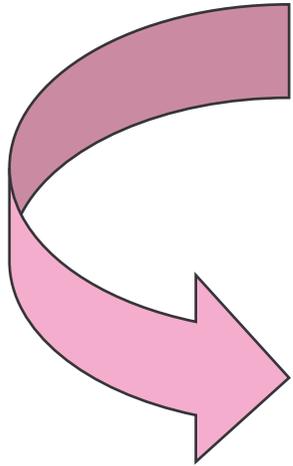
L'obiettivo é l'ottenimento della **bioequivalenza**

**INTERCHANGEABLE MULTI-SOURCE
PHARMACEUTICAL PRODUCTS**



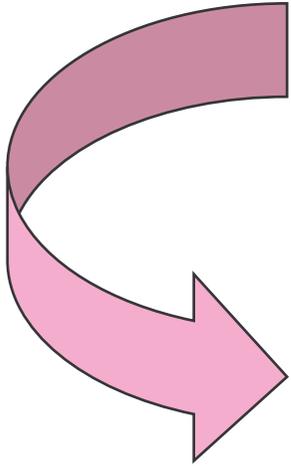
... ma per essere *intercambiabile/sostituibile* deve essere *bioequivalente*.

L'obiettivo é l'ottenimento della **bioequivalenza**



presupposto **indispensabile** alla
sostituibilita' da parte del farmacista

L'obiettivo é l'ottenimento della **bioequivalenza**



presupposto **indispensabile** alla
sostituibilita' da parte del farmacista

 ... quindi approfondire

*Si può dare per scontato che
preparati considerati "simili"*

*(stesso principio attivo, stessa
dose, stessa forma farmaceutica)*

siano ugualmente efficaci?

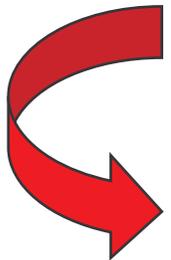
- *Preparati considerati "simili" che contengono la stessa quantità di attivo non necessariamente danno luogo alla stessa risposta terapeutica.*

□ *Preparati considerati "simili" che contengono la stessa quantità di attivo non necessariamente danno luogo alla stessa risposta terapeutica.*

□ *Per avere la stessa risposta terapeutica é essenziale che l'attivo sia assorbito alla stessa velocità e nella stessa quantità*

□ Preparati considerati "*simili*" che contengono la *stessa* quantità di attivo non necessariamente danno luogo alla *stessa* risposta terapeutica.

□ Per avere la *stessa* risposta terapeutica é essenziale che l'attivo sia assorbito alla *stessa* velocità e nella *stessa* quantità



□ concetti di *biodisponibilità* e *bioequivalenza*

Che cosa si intende per biodisponibilità?

Che cosa si intende per bioequivalenza?

La bioequivalenza si riferisce al farmaco (principio attivo) o al preparato?

Che cosa si intende per biodisponibilità?

Che cosa si intende per bioequivalenza?

La bioequivalenza si riferisce al farmaco (principio attivo) o al preparato?

BIOISPONIBILITA'

Velocità ed entità (*quantità*) di assorbimento dal sito di somministrazione al circolo sistemico.

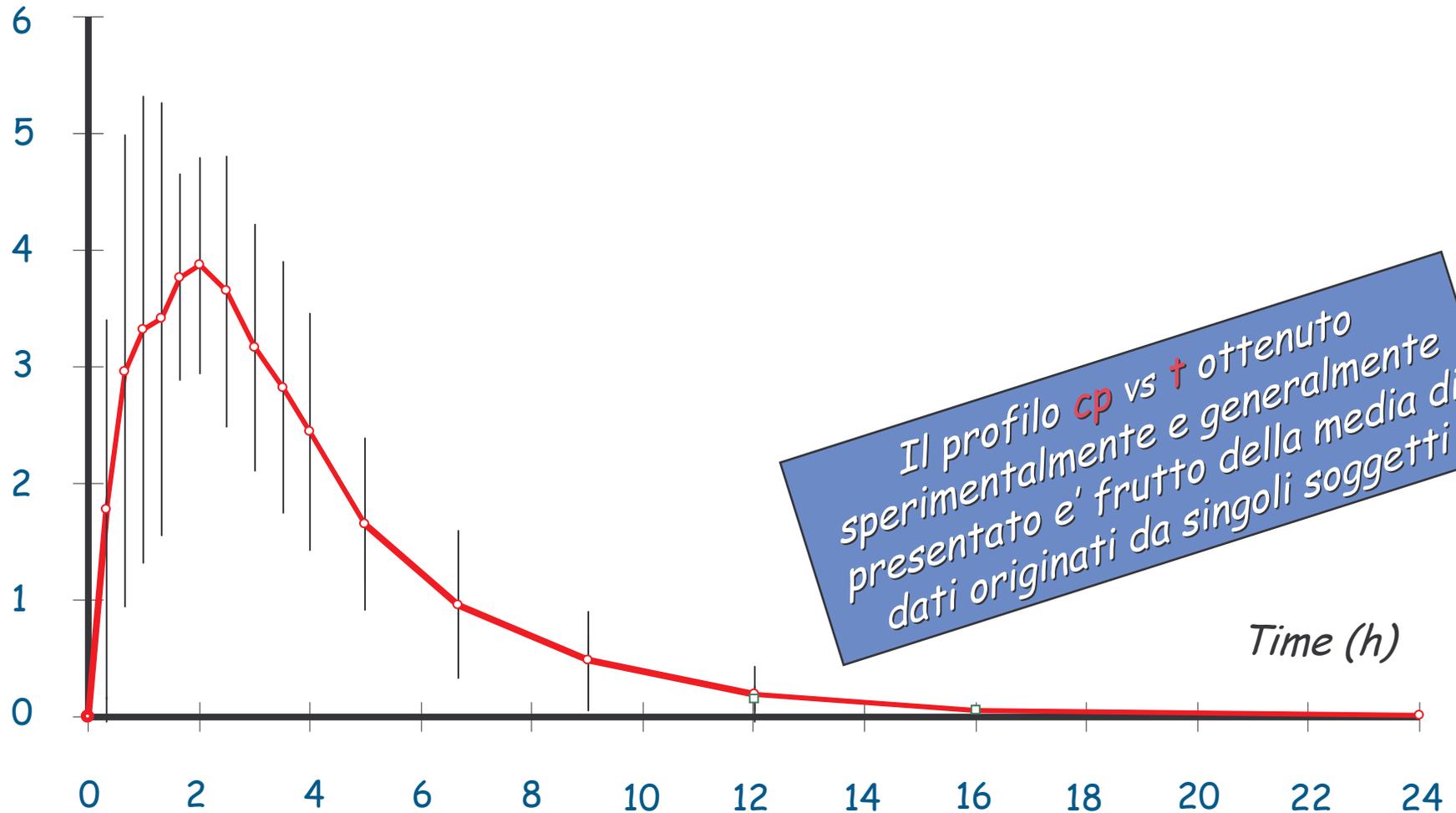
BIOISPONIBILITA'

Velocità ed entità (*quantità*) di assorbimento dal sito di somministrazione al circolo sistemico.

*Si riferisce sia alla **quantità** (*extent*) assorbita che alla **velocità** (*rate*) con la quale il farmaco entra nel torrente circolatorio.*

Plasma Concentration (mcg/ml)

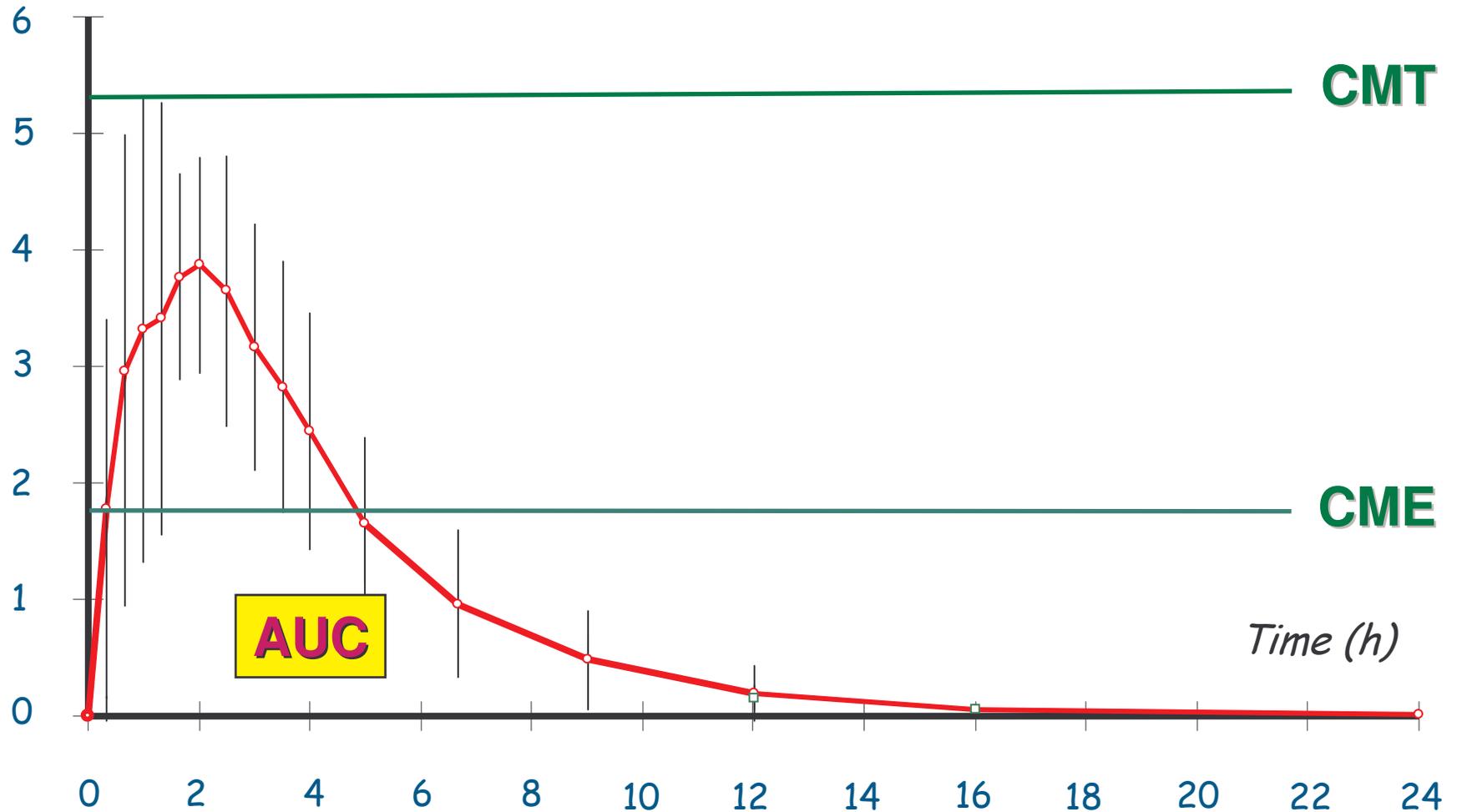
Profilo di concentrazione plasmatica vs tempo in seguito a somministrazione (*extravascolare*) che prevede un processo di assorbimento (*parametri farmacocinetici descrittivi*)



Plasma concentrations following oral administration of Nimesulide [100 mg] tablet (arithmetic means \pm SD, n=18)

Plasma Concentration (mcg/ml)

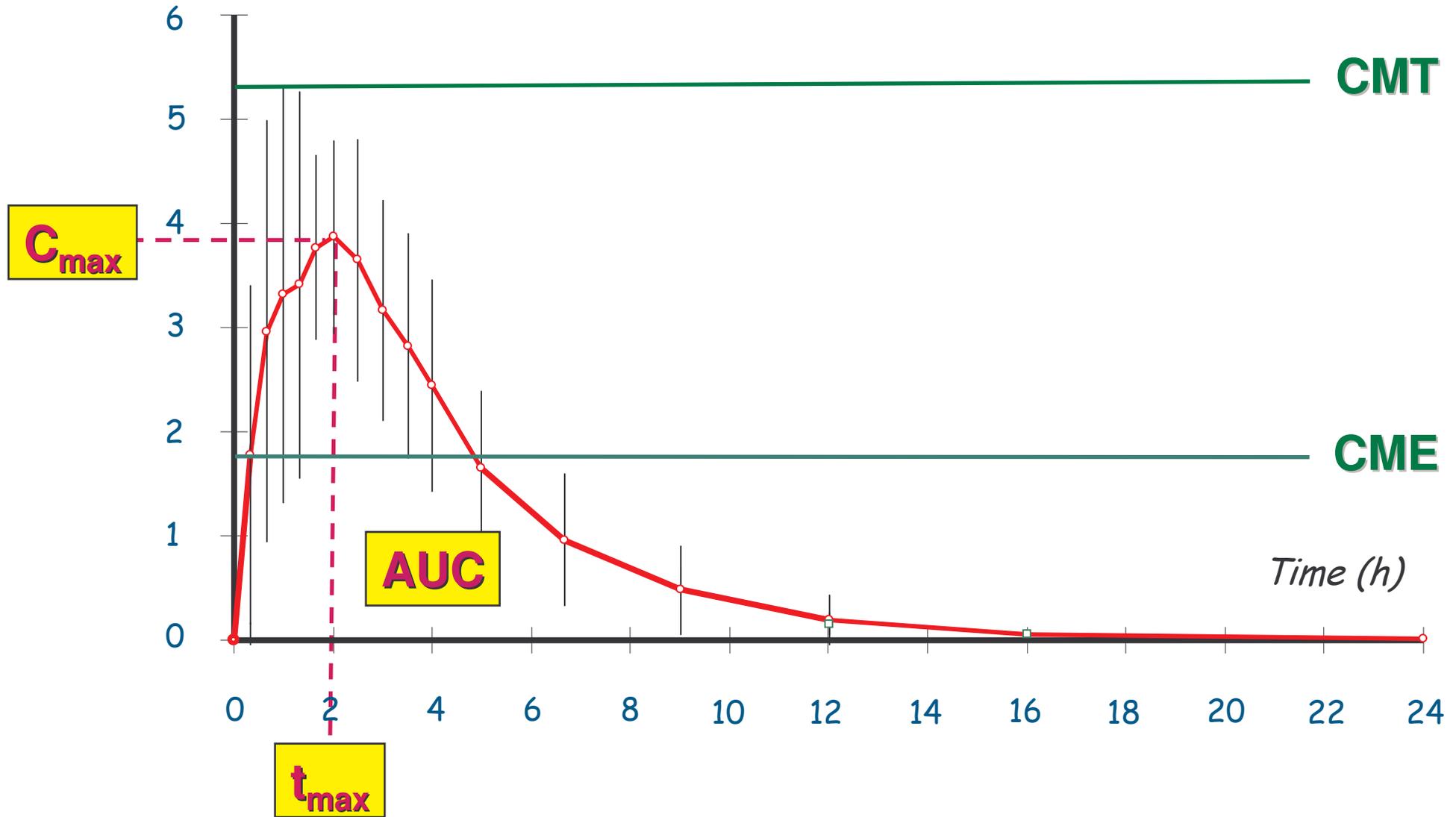
Profilo di concentrazione plasmatica vs tempo in seguito a somministrazione (*extravascolare*) che prevede un processo di assorbimento (*parametri farmacocinetici descrittivi*)



AUC correlata alla quantita' assorbita

Plasma Concentration (mcg/ml)

Profilo di concentrazione plasmatica vs tempo in seguito a somministrazione (*extravascolare*) che prevede un processo di assorbimento (*parametri farmacocinetici descrittivi*)



C_{max} e **t_{max}** correlate alla velocità di assorbimento

AUC correlata alla quantità assorbita

BIOEQUIVALENZA

... bioequivalenza come surrogato dell'equivalenza terapeutica

BIOEQUIVALENZA

*Due medicinali sono **bioequivalenti** se la loro **biodisponibilità** dopo somministrazione della stessa dose molare é simile al punto che il loro effetto, sia per quanto riguarda l'efficacia che la sicurezza, sarà essenzialmente lo stesso*

Linea guida europea III/54/89

... bioequivalenza come surrogato dell'equivalenza terapeutica

..... *ma la bioequivalenza
allora*



.....*è un'opinione?*

..... *un'opinione assolutamente
no !*



*..... un'opinione assolutamente
no !*



.....una convenzione si!

BIOEQUIVALENZA

Preparati bioequivalenti hanno simile biodisponibilità, non devono differire significativamente (ad un livello di probabilità secondo specifiche ben determinate) per quanto riguarda velocità ed quantità (efficienza) di assorbimento sistemico.

.....una convenzione si!

BIOEQUIVALENZA

Preparati bioequivalenti hanno simile biodisponibilità, non devono differire significativamente (ad un livello di probabilità secondo specifiche ben determinate) per quanto riguarda velocità ed quantità (efficienza) di assorbimento sistemico.

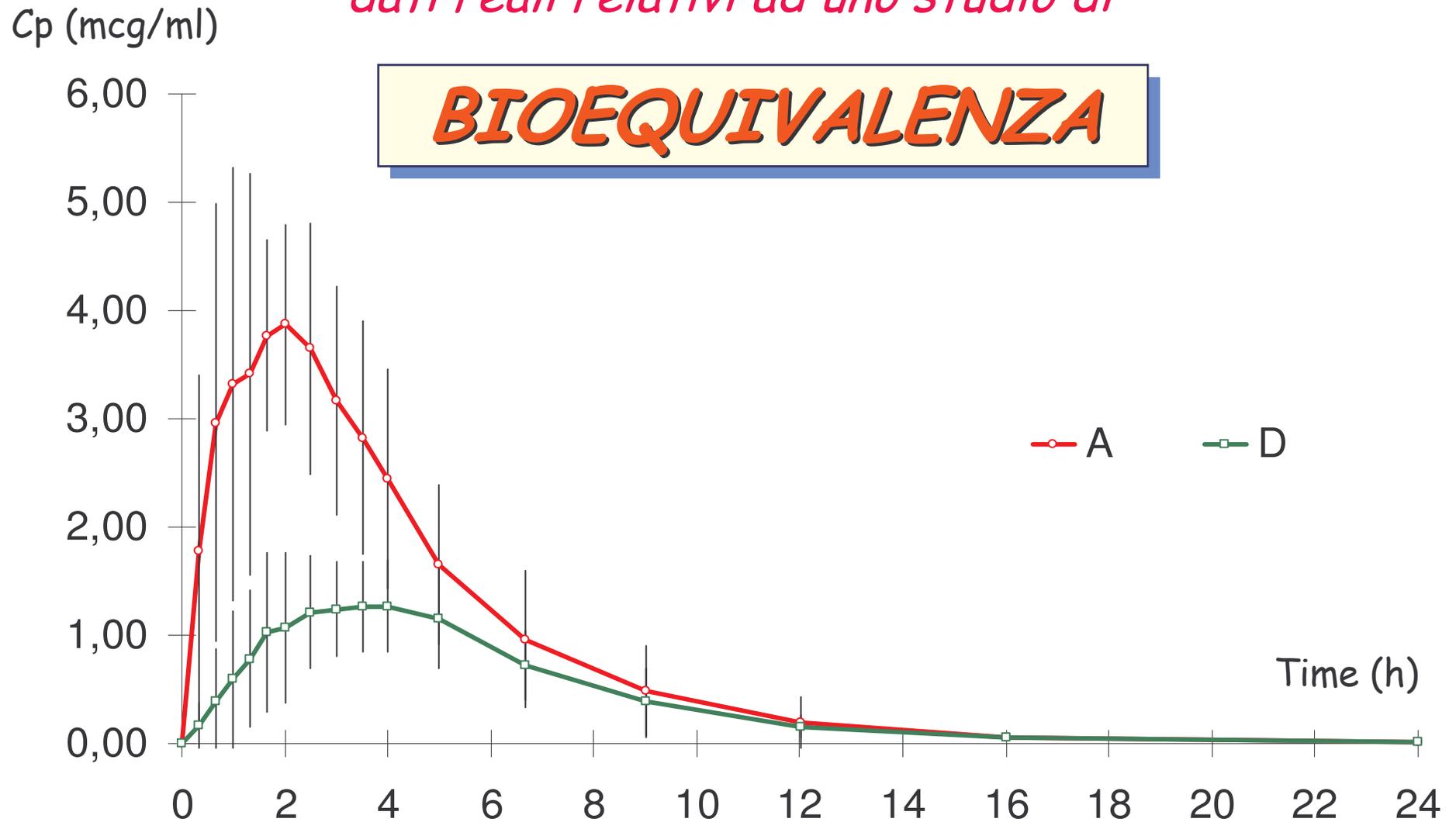
... significativita' delle differenze in termini di auc e t_{max}

dati reali relativi ad uno studio di

BIOEQUIVALENZA

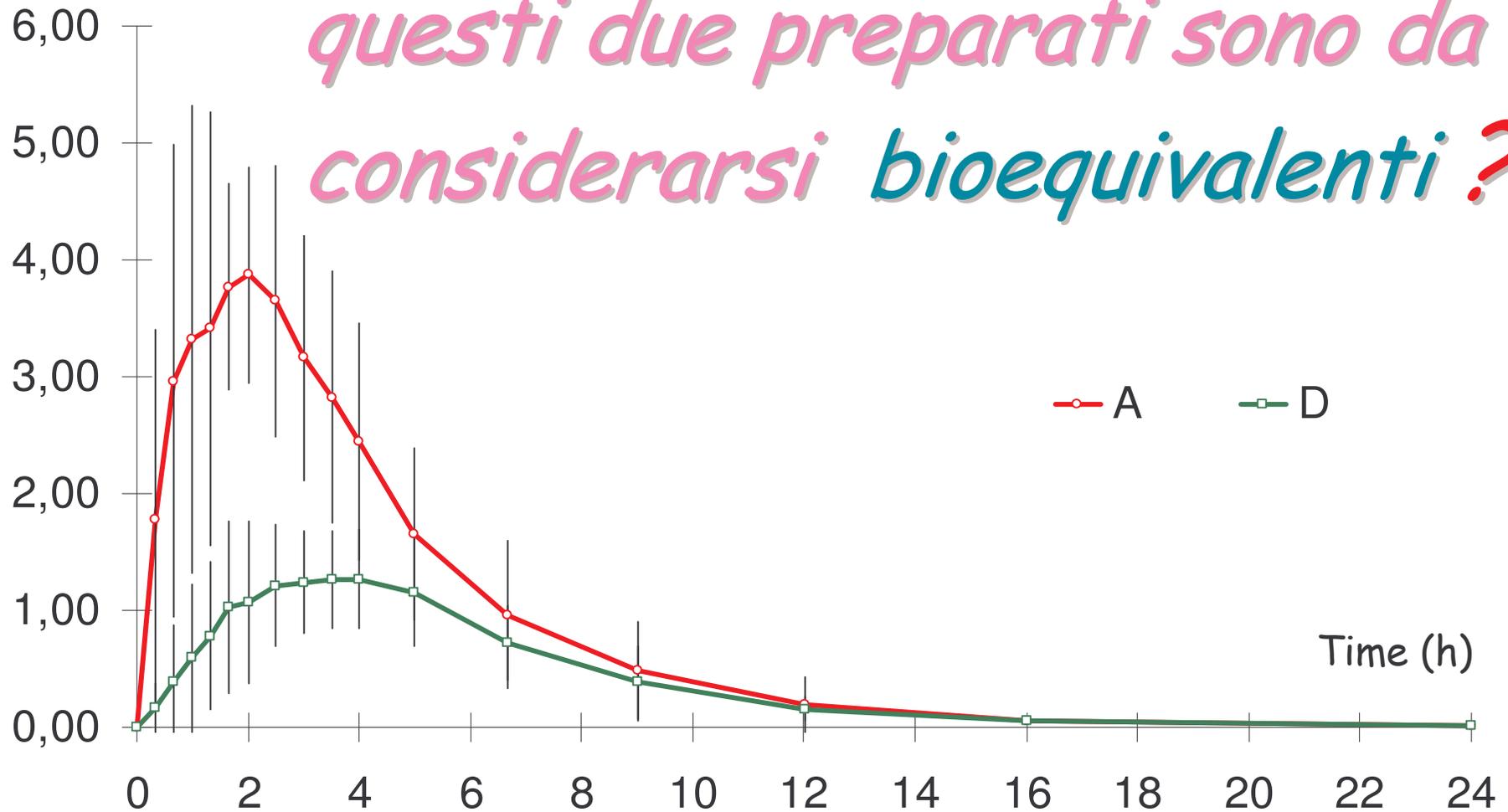
... significativita' delle differenze in termini di auc e t_{max}

dati reali relativi ad uno studio di

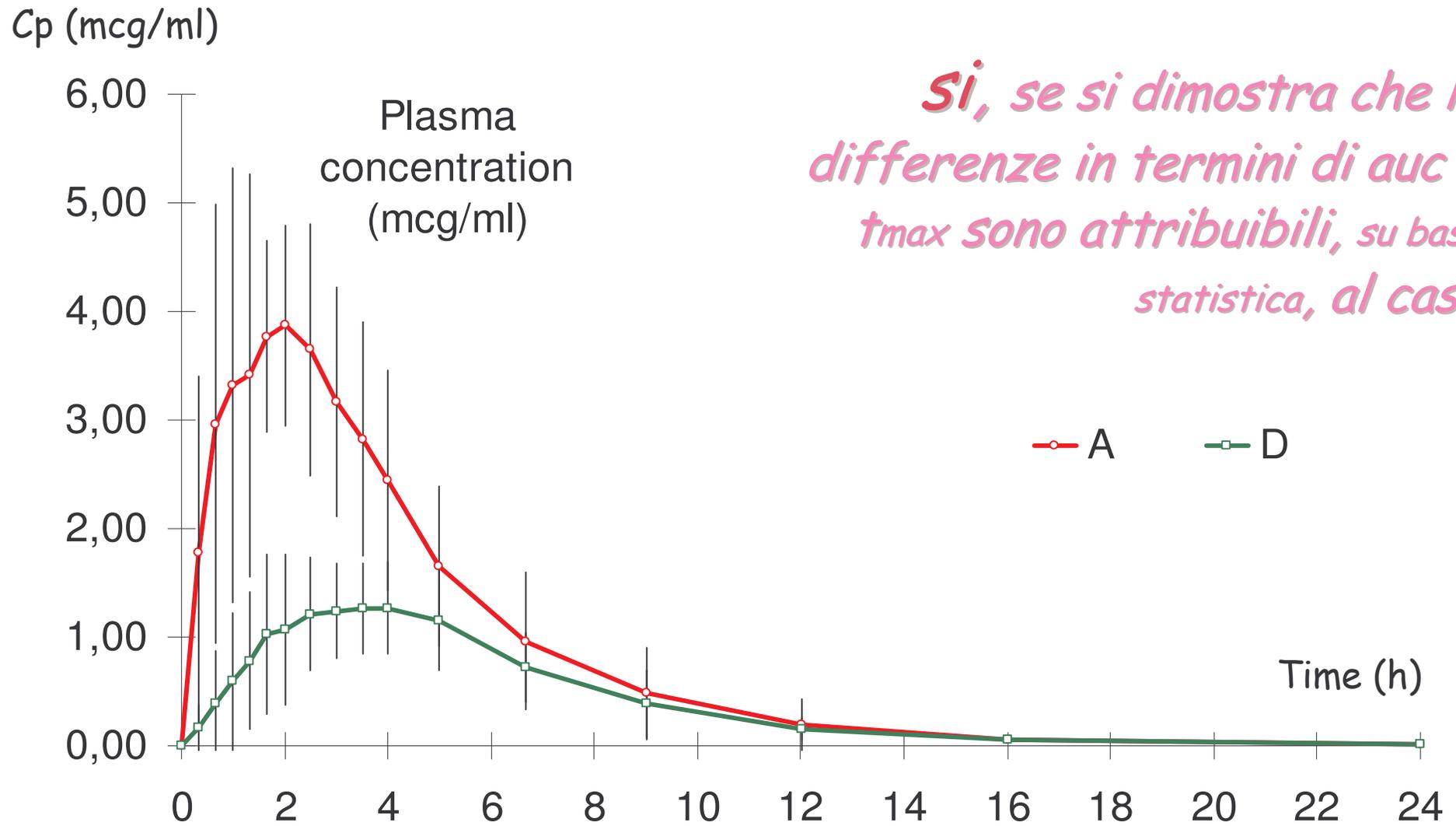


Plasma concentrations following oral administration of preparation A and D (arithmetic means \pm SD, n=18)

Cp (mcg/ml)

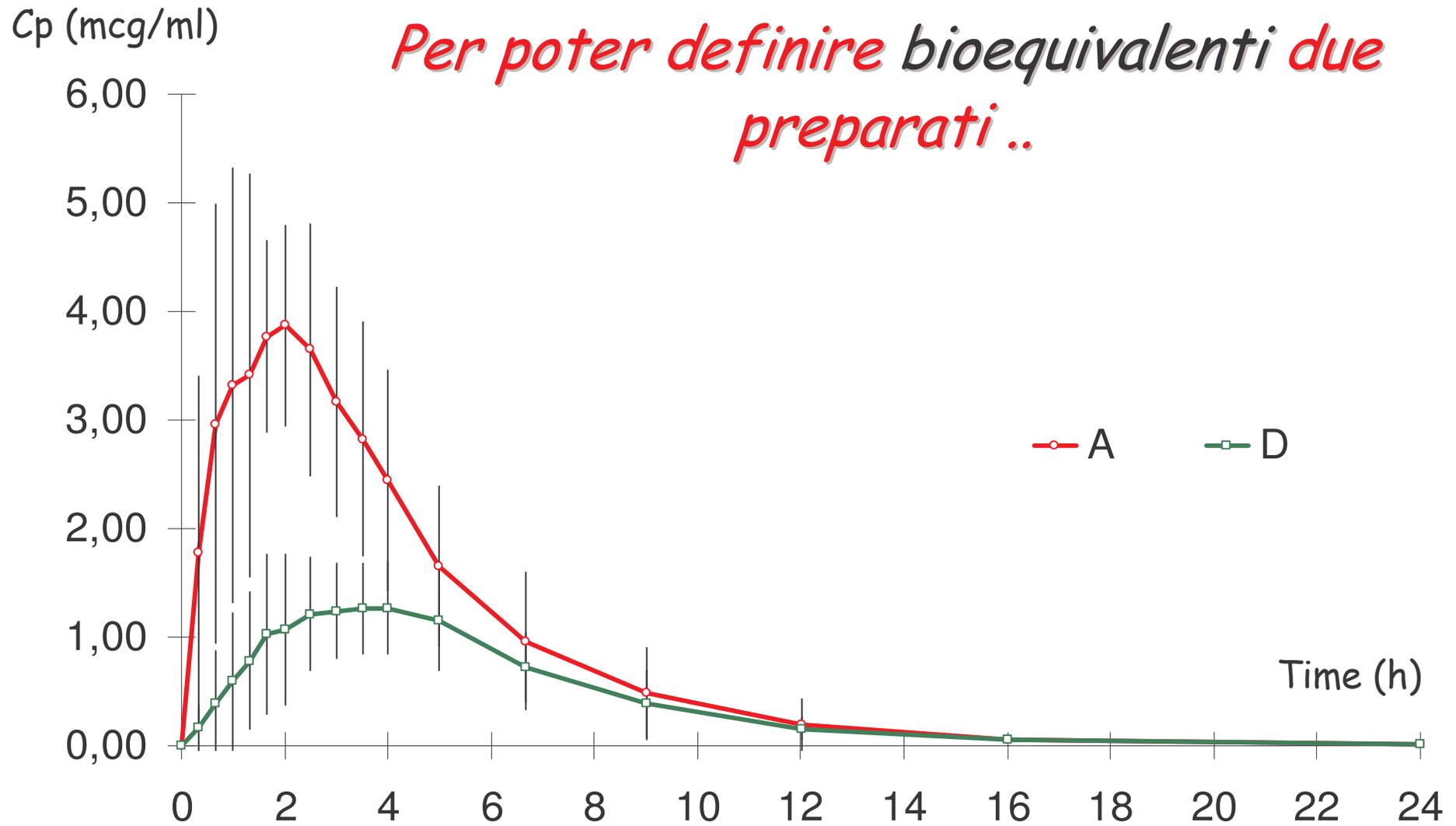


Plasma concentrations following oral administration of preparation A and D (arithmetic means \pm SD, n=18)



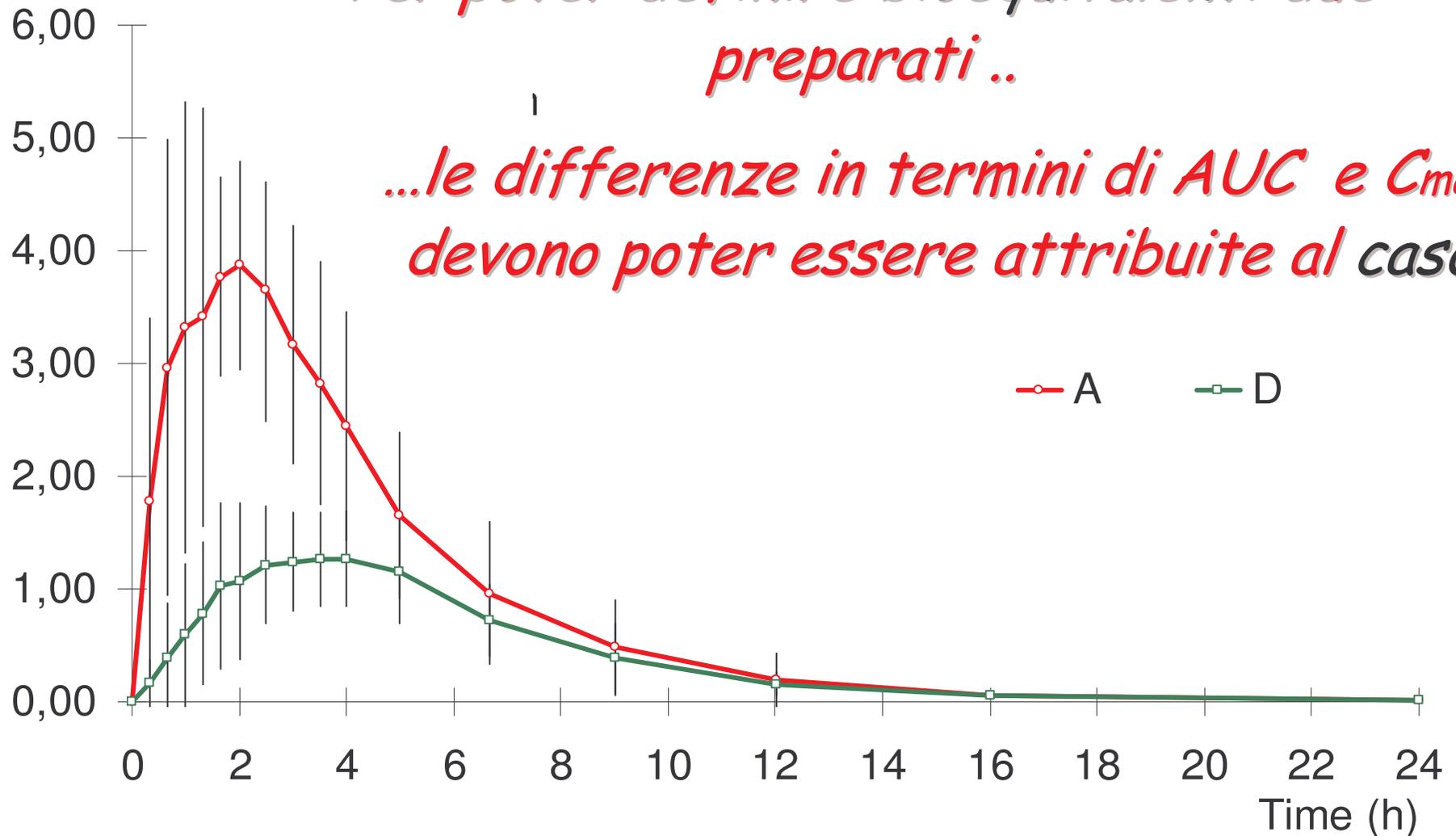
Si, se si dimostra che le differenze in termini di auc e t_{max} sono attribuibili, su base statistica, al caso

Plasma concentrations following oral administration of preparation A and D (arithmetic means \pm SD, n=18)



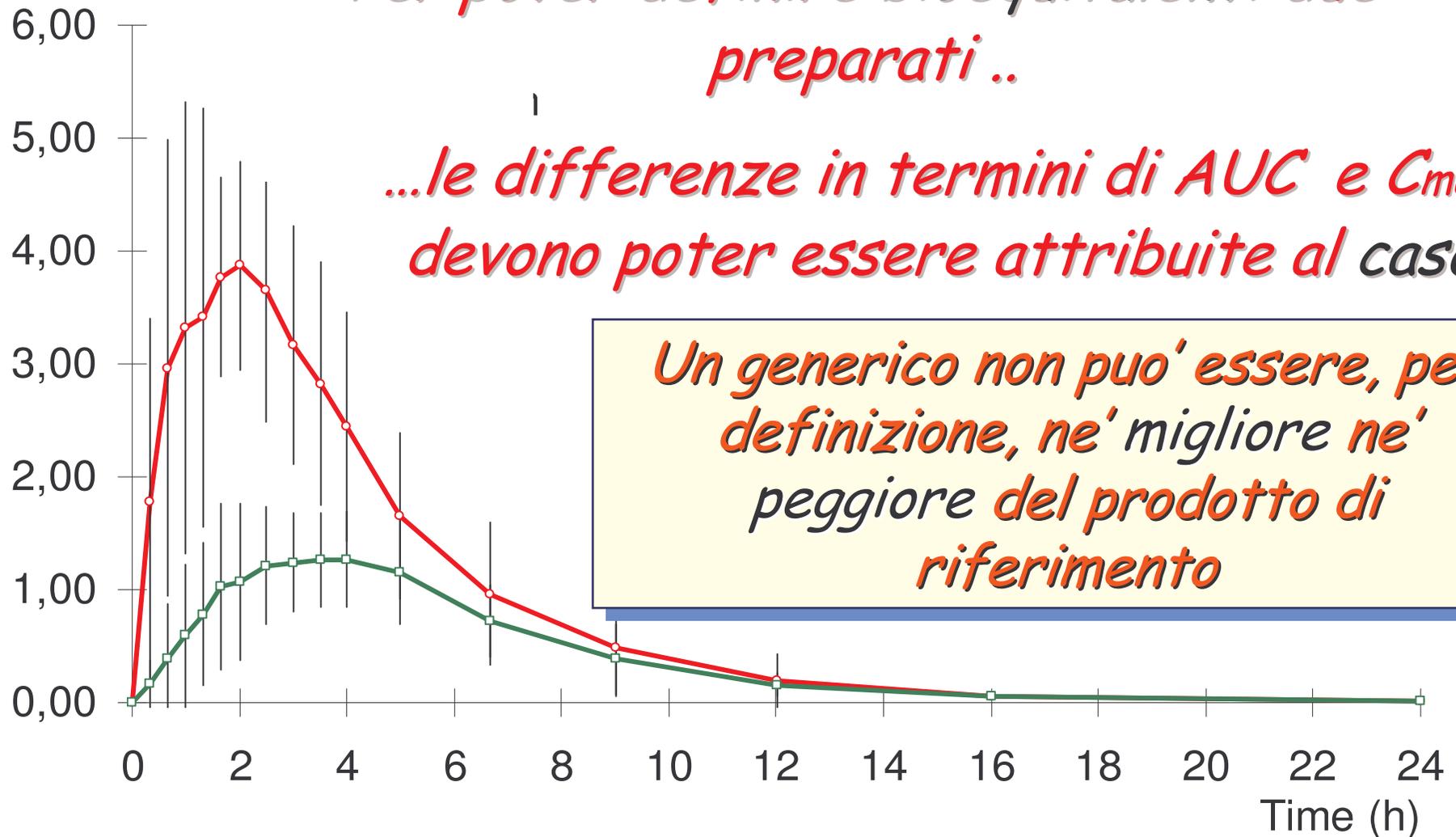
Plasma concentrations following oral administration of preparation A and D (arithmetic means \pm SD, n=18)

Cp (mcg/ml)



Plasma concentrations following oral administration of preparation A and D (arithmetic means \pm SD, n=18)

Cp (mcg/ml)



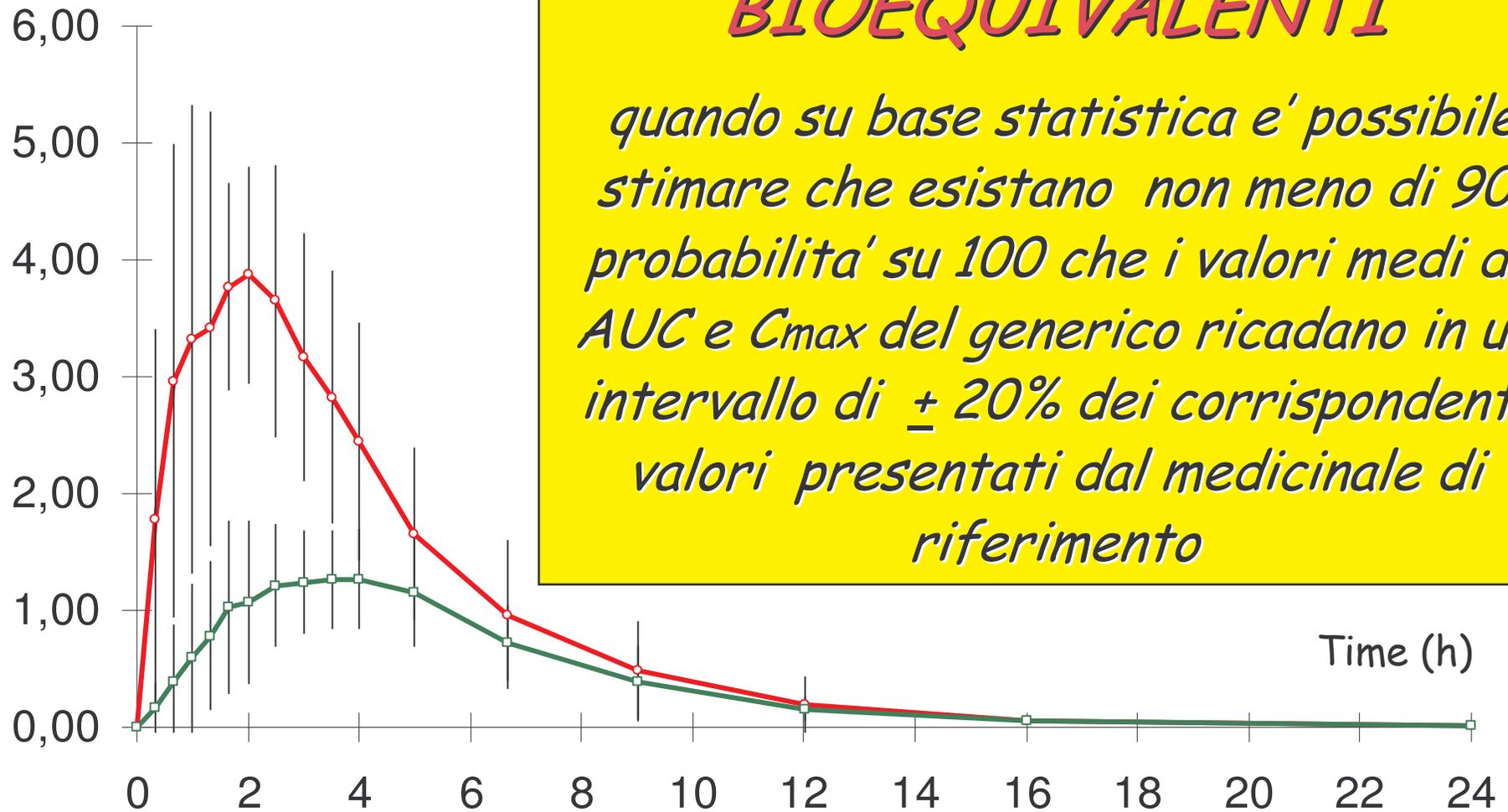
Per poter definire bioequivalenti due preparati ..

...le differenze in termini di AUC e C_{max} devono poter essere attribuite al caso

Un generico non puo' essere, per definizione, ne' migliore ne' peggiore del prodotto di riferimento

Plasma concentrations following oral administration of preparation A and D (arithmetic means \pm SD, n=18)

Cp (mcg/ml)



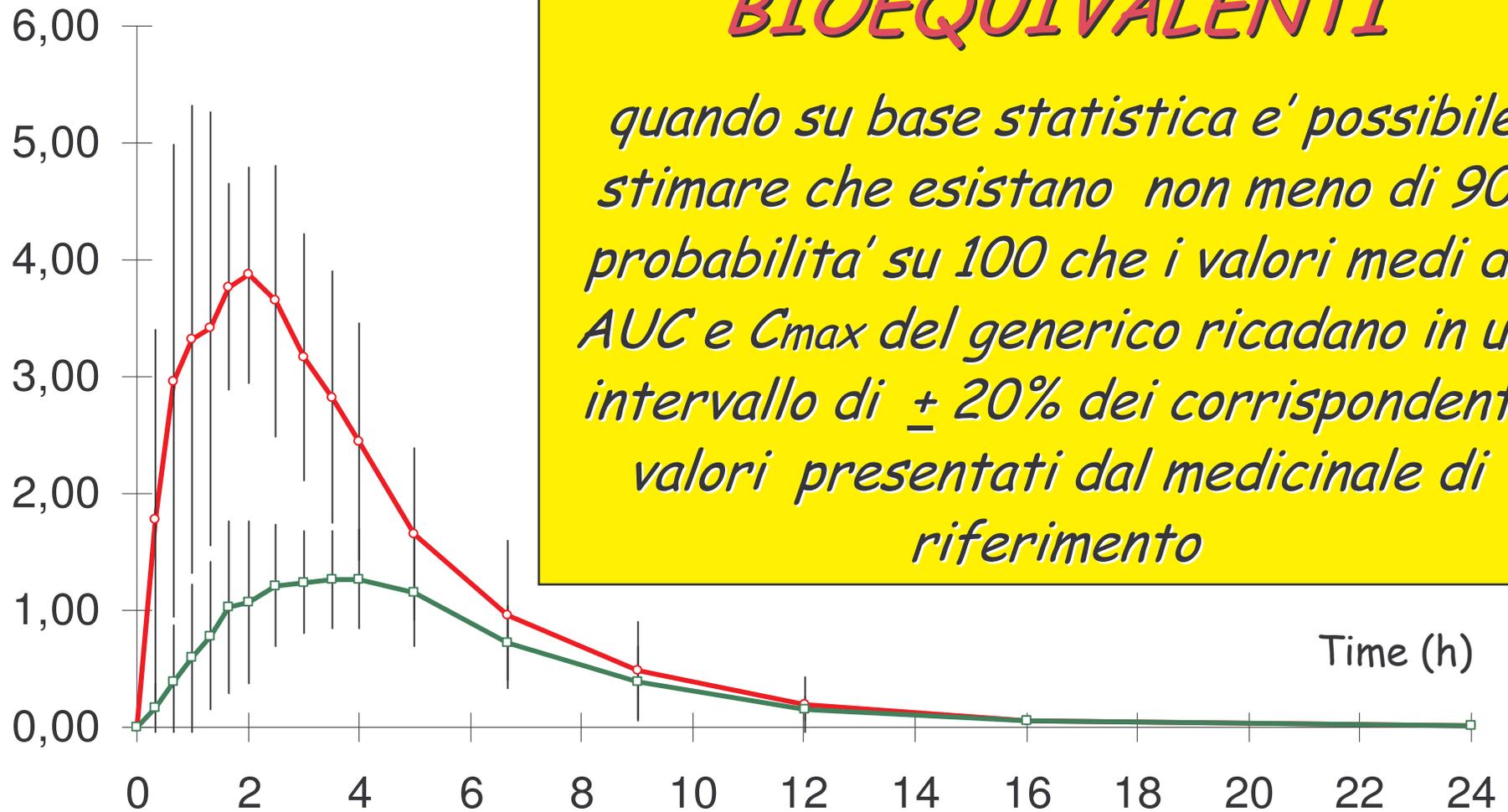
Generico e Medicinale di riferimento sono

BIOEQUIVALENTI

quando su base statistica e' possibile stimare che esistano non meno di 90 probabilita' su 100 che i valori medi di AUC e Cmax del generico ricadano in un intervallo di $\pm 20\%$ dei corrispondenti valori presentati dal medicinale di riferimento

Plasma concentrations following oral administration of preparation A and D (arithmetic means \pm SD, n=18)

Cp (mcg/ml)



Generico e Medicinale di riferimento sono

BIOEQUIVALENTI

quando su base statistica e' possibile stimare che esistano non meno di 90 probabilita' su 100 che i valori medi di AUC e C_{max} del generico ricadano in un intervallo di $\pm 20\%$ dei corrispondenti valori presentati dal medicinale di riferimento

Queste curve si riferiscono a due preparati di Nimesulide

Principio attivo**Nimesulide**

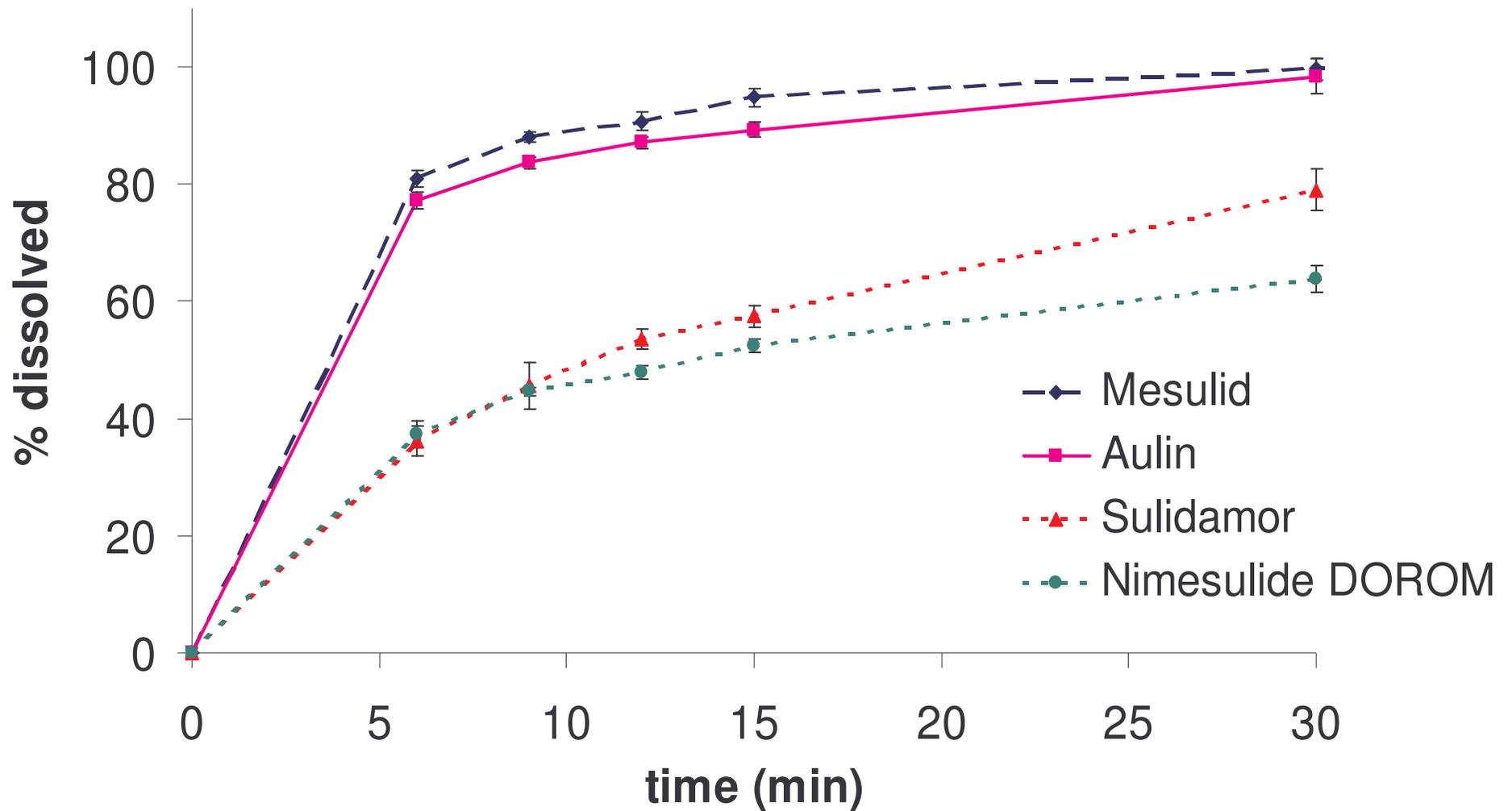
M01AX17

Confezione di riferimento: 30 UNITA' 100 MG - USO ORALE

Farmaco	Confezione	Prezzo Rif.
 ALGIMESIL	30 COMPRESSE 100 MG	€ 2,62
FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLO A/C: 29074022		
ALGIMESIL	30 BUSTINE GRANULI SOLUZ ORALE 100 MG	€ 2,62
FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLO A/C: 29074010		
ALGOLIDER	30 BUSTINE 100 MG	€ 2,62
SIAR PHARMA S.R.L. A/C: 28509026		
AREUMA	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	€ 2,62
ECOBI FARMACEUTICI S.A.S. A/C: 33522018		
AREUMA	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	€ 2,62
ECOBI FARMACEUTICI S.A.S. A/C: 33522032		
AULIN	30 COMPRESSE 100 MG	€ 2,62
ROCHE S.P.A. A/C: 25940026		
AULIN	30 BUSTINE 100 MG	€ 2,62
ROCHE S.P.A. A/C: 25940053		
DELFOFOS	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	€ 2,62
A.G.I.P.S. FARMACEUTICI S.R.L. A/C: 34265013		
DIMESUL	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	€ 2,62
SARDA PHARMACEUTICA S.R.L. A/C: 32963035		
 DOMES	"100 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 30 COMPRESSE DA 100 MG	€ 2,62
SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDI A/C: 29478056		
DOMES	30 BUSTINE GRANULATO USO ORALE 100 MG	€ 2,62
SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDI A/C: 29478047		

Principio attivo		Nimesulide	M01AX17
Confezione di riferimento:		30 UNITA' 100 MG - USO ORALE	
Farmaco	Confezione		Prezzo Rif.
 ALGIMESIL	30 COMPRESSE 100 MG	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLO AIC: 29074022	€ 2,62
ALGIMESIL	30 BUSTINE GRANULI SOLUZ ORALE 100 MG	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLO AIC: 29074010	€ 2,62
 ALGOLIDER	30 BUSTINE 100 MG	SIAR PHARMA S.R.L. AIC: 28509026	€ 2,62
AREUMA	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	ECOBI FARMACEUTICI S.A.S. AIC: 33522018	€ 2,62
AREUMA	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	ECOBI FARMACEUTICI S.A.S. AIC: 33522032	€ 2,62
 AULIN	30 COMPRESSE 100 MG	ROCHE S.P.A. AIC: 25940026	€ 2,62
AULIN	30 BUSTINE 100 MG	ROCHE S.P.A. AIC: 25940053	€ 2,62
 DELLOS	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI S.R.L. AIC: 34265013	€ 2,62
DIMESUL	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	SARDA PHARMACEUTICA S.R.L. AIC: 32963035	€ 2,62
 DOMES	"100 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 30 COMPRESSE DA 100 MG	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDI AIC: 29478056	€ 2,62
DOMES	30 BUSTINE GRANULATO USO ORALE 100 MG	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDI AIC: 29478047	€ 2,62

...in questa situazione, da noi la sostituibilità non sembra cosa seria!



Dissolution profiles of nimesulide from the investigated tablets in SIF containing Tween® 80 (2.5% w/v) at 100 rpm

...in questa situazione, da noi la sostituibilità non sembra cosa seria!

Clinical Drug Investigation™

Rapid publication of clinical, pharmacoeconomic and outcomes research

Reprinted from:
Clin Drug Invest 2001; 21 (5): 361-369
ISSN: 1173-2563

Comparative Bioavailability of Nimesulide Preparations

adis
INTERNATIONAL

A Wolters Kluwer Company

AUCKLAND • BUENOS AIRES • CHESTER • HONG KONG • MADRID
MILAN • OSAKA • PARIS • PHILADELPHIA • SÃO PAULO • SYDNEY

CLINICAL PHARMACOKINETICS

Clin Drug Invest 2001; 21 (5): 361-369
1173-2563/01/0005-0361\$22.00/0

© Adis International (print) All rights reserved

Comparative Bioavailability Study of Two Different Nimesulide-Containing Preparations Available on the Italian Market

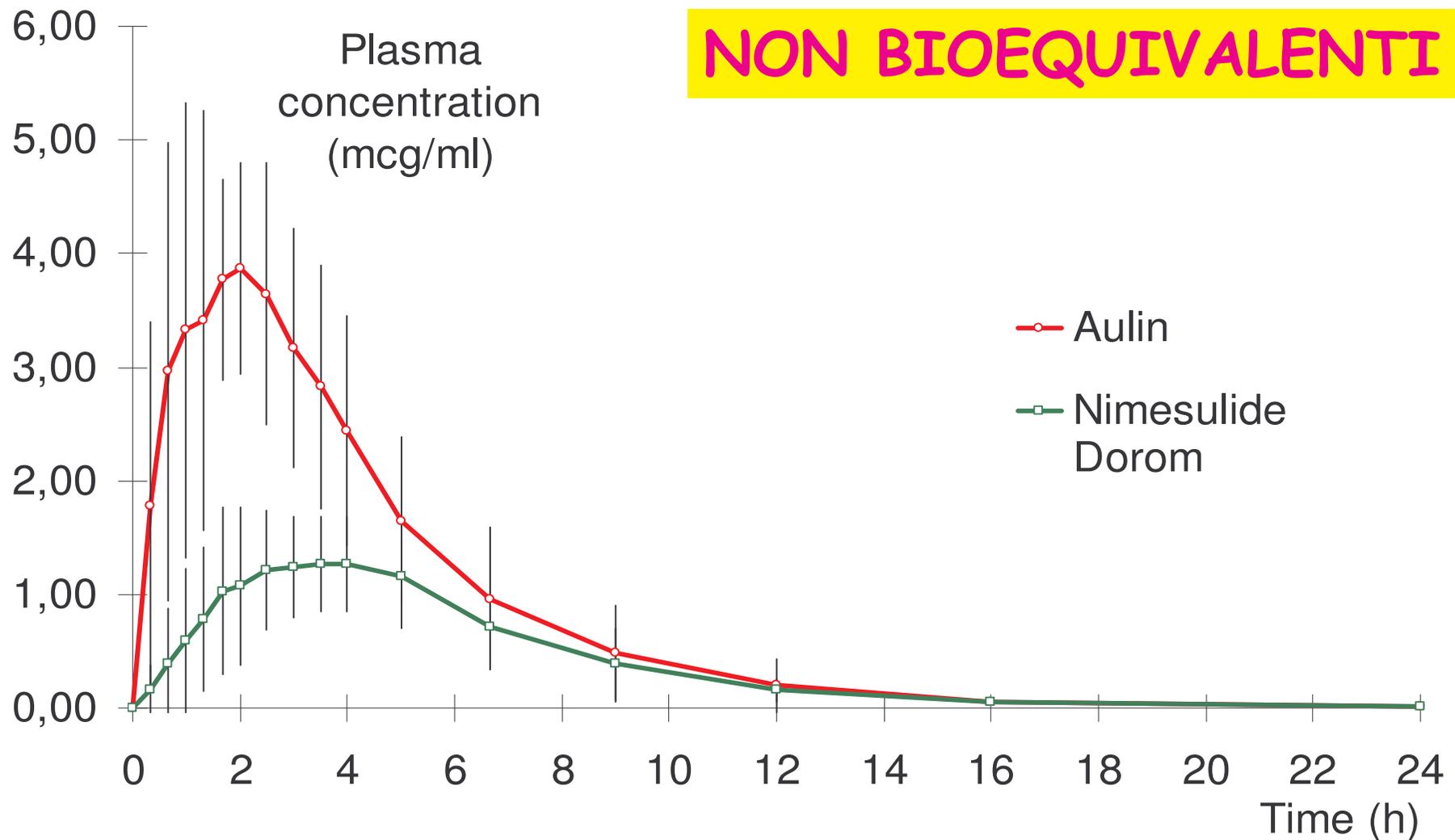
V. Hutt,¹ J. Waitzinger¹ and F. Macchi²

1 AAI Deutschland GmbH & Co. KG, Neu-Ulm, Germany

2 Helsinn Healthcare SA, Pambio, Noranco, Switzerland

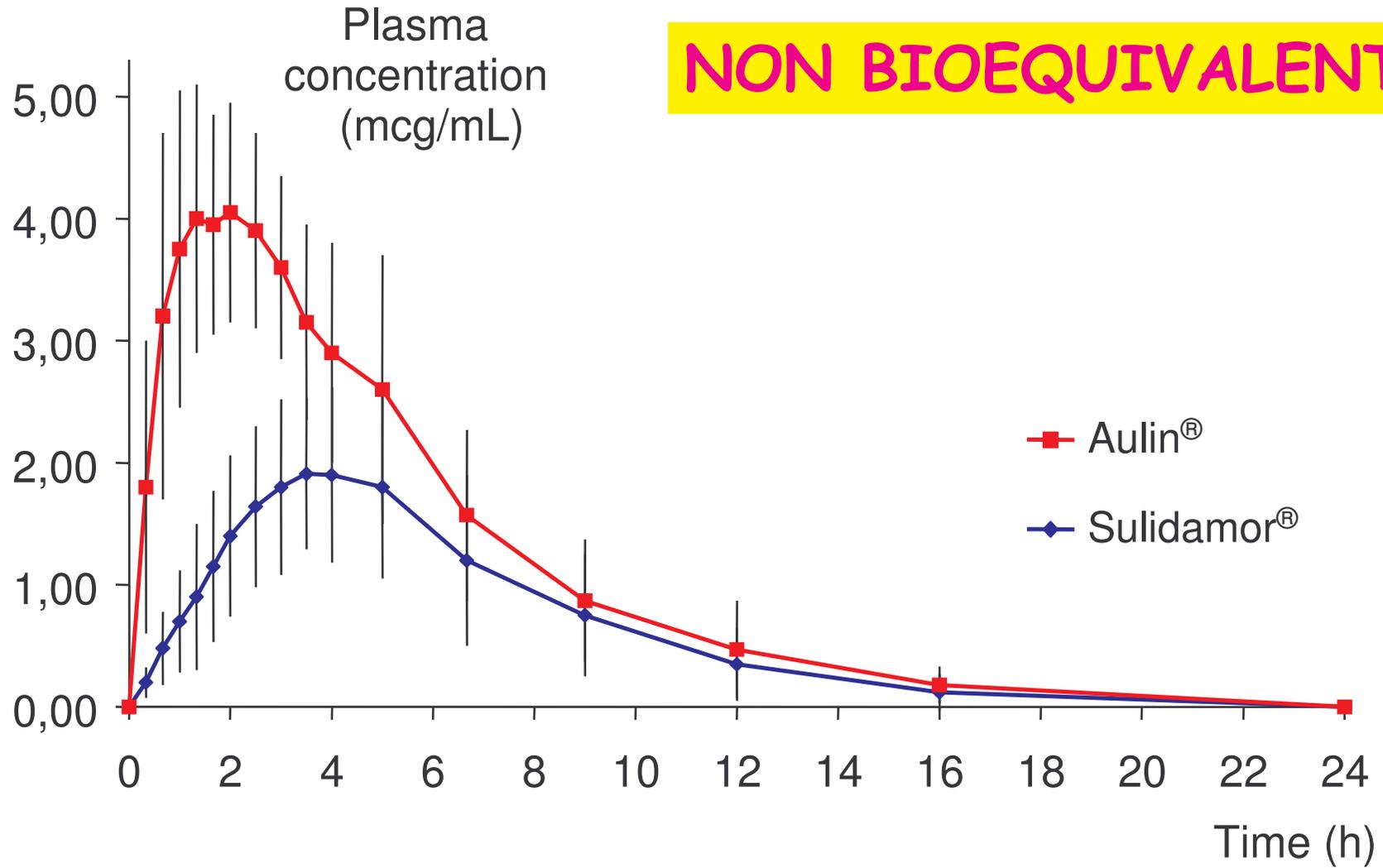
...in questa situazione, da noi la sostituibilità non sembra cosa seria!

NON BIOEQUIVALENTI



Plasma concentrations of nimesulide following oral administration of Aulin® and Nimesulide Dorom (aruthmetic means \pm SD, n=18)

...in questa situazione, da noi la sostituibilita' non sembra cosa seria!



NON BIOEQUIVALENTI

Plasma concentrations of nimesulide following oral administration of Aulin® and Sulidamor® (arithmetic means \pm SD, n=18)

...in questa situazione, da noi la sostituibilita' non sembra cosa seria!

NIFEDIPINA

Confezione di riferimento:

14 UNITA' 60 MG - USO ORALE



*Contenzioso durato anni fra
BAYER e AUTORITA' REGOLATORIE
continui ricorsi al TAR, situazione sbloccata nel 2005*

...oltre che forme diverse, tutti insieme: originatore, specialita' copia e generici

...perche' ?

...in questa situazione, da noi la sostituibilita' non sembra cosa seria!

NIFEDIPINA

Confezione di riferimento:		14 UNITA' 60 MG - USO ORALE
Farmaco	Confezione	Prezzo Rif.
ADALAT CRONO BAYER S.P.A.	"60 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO MODIFICATO" 14 COMPRESSE AIC: 27980022	€ 10,56
CORAL SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDU	"60" 14 COMPRESSE A RIL MOD 60 MG USO ORALE AIC: 24599058	€ 10,56
EUXAT PH&T S.P.A.	"60MG COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO" 14 COMPRESSE AIC: 32165021	€ 10,56
FENIDINA LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTR	"60" 14 COMPRESSE RIVESTITE A RIL MOD 60 MG USO ORALE AIC: 26586026	€ 10,56
NIFEDICRON PHARMACIA ITALIA S.P.A.	"60 MG CAPSULE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 CAPSULE RILASCIO PROLUNGAT AIC: 33746025	€ 10,56
NIFEDIPINA EG S.P.A.	"60 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO 14 COMPRESSE AIC: 32804041	€ 10,56
NIFEDIPINA D&G D&G S.R.L.	"60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM A RILASCIO PROLUNGATO" 14 CAPSUL AIC: 35067026	€ 10,56
NIFEDIPINA MERCK GENERI MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.	"60 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE AIC: 33718038	€ 10,56
NIPIN LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO	"60" 14 CPR RIVESTITE RIL MOD 60 MG USO ORALE AIC: 31806021	€ 10,56

fino al 26 luglio 2005

...perche' ?

...in questa situazione, da noi la sostituibilita' non sembra cosa seria!

NIFEDIPINA

Confezione di riferimento:		14 UNITA' 60 MG - USO ORALE
Farmaco	Confezione	Prezzo Rif.
ADALAT CRONO BAYER S.P.A.	"60 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO MODIFICATO" 14 COMPRESSE A/C: 27980022	€ 10,56
CORAL SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDU	"60" 14 COMPRESSE A RIL MOD 60 MG USO ORALE A/C: 24599058	€ 10,56
EUXAT PH&T S.P.A.	"60MG COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO" 14 COMPRESSE A/C: 32165021	€ 10,56
FENIDINA LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTR	"60" 14 COMPRESSE RIVESTITE A RIL MOD 60 MG USO ORALE A/C: 26586026	€ 10,56
NIFEDICRON PHARMACIA ITALIA S.P.A.	"60 MG CAPSULE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 CAPSULE RILASCIO PROLUNGAT A/C: 33746025	€ 10,56
NIFEDIPINA EG S.P.A.	"60 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO 14 COMPRESSE A/C: 32804041	€ 10,56
NIFEDIPINA D&G D&G S.R.L.	"60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM A RILASCIO PROLUNGATO" 14 CAPSUL A/C: 35067026	€ 10,56
NIFEDIPINA MERCK GENERI MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.	"60 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE A/C: 33718038	€ 10,56
NIPIN LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO	"60" 14 CPR RIVESTITE RIL MOD 60 MG USO ORALE A/C: 31806021	€ 10,56

dal 26 luglio 2005

...perche' ?

...in questa situazione, da noi la sostituibilita' non sembra cosa seria!

NIFEDIPINA

Confezione di riferimento:		14 UNITA' 60 MG - USO ORALE
Farmaco	Confezione	Prezzo Rif.
CORAL	"60" 14 COMPRESSE A RIL MOD 60 MG USO ORALE	
SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDU	AIC: 24599058	€ 10,56
EUXAT	"60MG COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO" 14 COMPRESSE	
PH&T S.P.A.	AIC: 32165021	€ 10,56
FENIDINA	"60" 14 COMPRESSE RIVESTITE A RIL MOD 60 MG USO ORALE	
LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTR	AIC: 26586026	€ 10,56
NIFEDICRON	"60 MG CAPSULE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 CAPSULE RILASCIO PROLUNGAT	
PHARMACIA ITALIA S.P.A.	AIC: 33746025	€ 10,56
NIFEDIPINA	"60 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO 14 COMPRESSE	
EG S.P.A.	AIC: 32804041	€ 10,56
NIFEDIPINA D&G	"60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM A RILASCIO PROLUNGATO" 14 CAPSUL	
D&G S.R.L.	AIC: 35067026	€ 10,56
NIFEDIPINA MERCK GENERI	"60 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE	
MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.	AIC: 33718038	€ 10,56
NIPIN	"60" 14 CPR RIVESTITE RIL MOD 60 MG USO ORALE	
LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO	AIC: 31806021	€ 10,56

dal 26 luglio 2005

...perche' ?

...in questa situazione, da noi la sostituibilita' non sembra cosa seria!

NIFEDIPINA

Confezione di riferimento:		14 UNITA' 60 MG - USO ORALE
Farmaco	Confezione	Prezzo Rif.
CORAL	"60" 14 COMPRESSE A RIL MOD 60 MG USO ORALE	
SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDU	AIC: 24599058	€ 10,56
EUXAT	"60MG COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO" 14 COMPRESSE	
PH&T S.P.A.	AIC: 32165021	€ 10,56
FENIDINA	"60" 14 COMPRESSE RIVESTITE A RIL MOD 60 MG USO ORALE	
LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTR	AIC: 26586026	€ 10,56
NIFEDICRON	"60 MG CAPSULE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 CAPSULE RILASCIO PROLUNGAT	
PHARMACIA ITALIA S.P.A.	AIC: 33746025	€ 10,56
NIFEDIPINA	"60 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO 14 COMPRESSE	
EG S.P.A.	AIC: 32804041	€ 10,56
NIFEDIPINA D&G	"60 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM A RILASCIO PROLUNGATO" 14 CAPSUL	
D&G S.R.L.	AIC: 35067026	€ 10,56
NIFEDIPINA MERCK GENERI	"60 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE	
MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.	AIC: 33718038	€ 10,56
NIPIN	"60" 14 CPR RIVESTITE RIL MOD 60 MG USO ORALE	
LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO	AIC: 31806021	€ 10,56



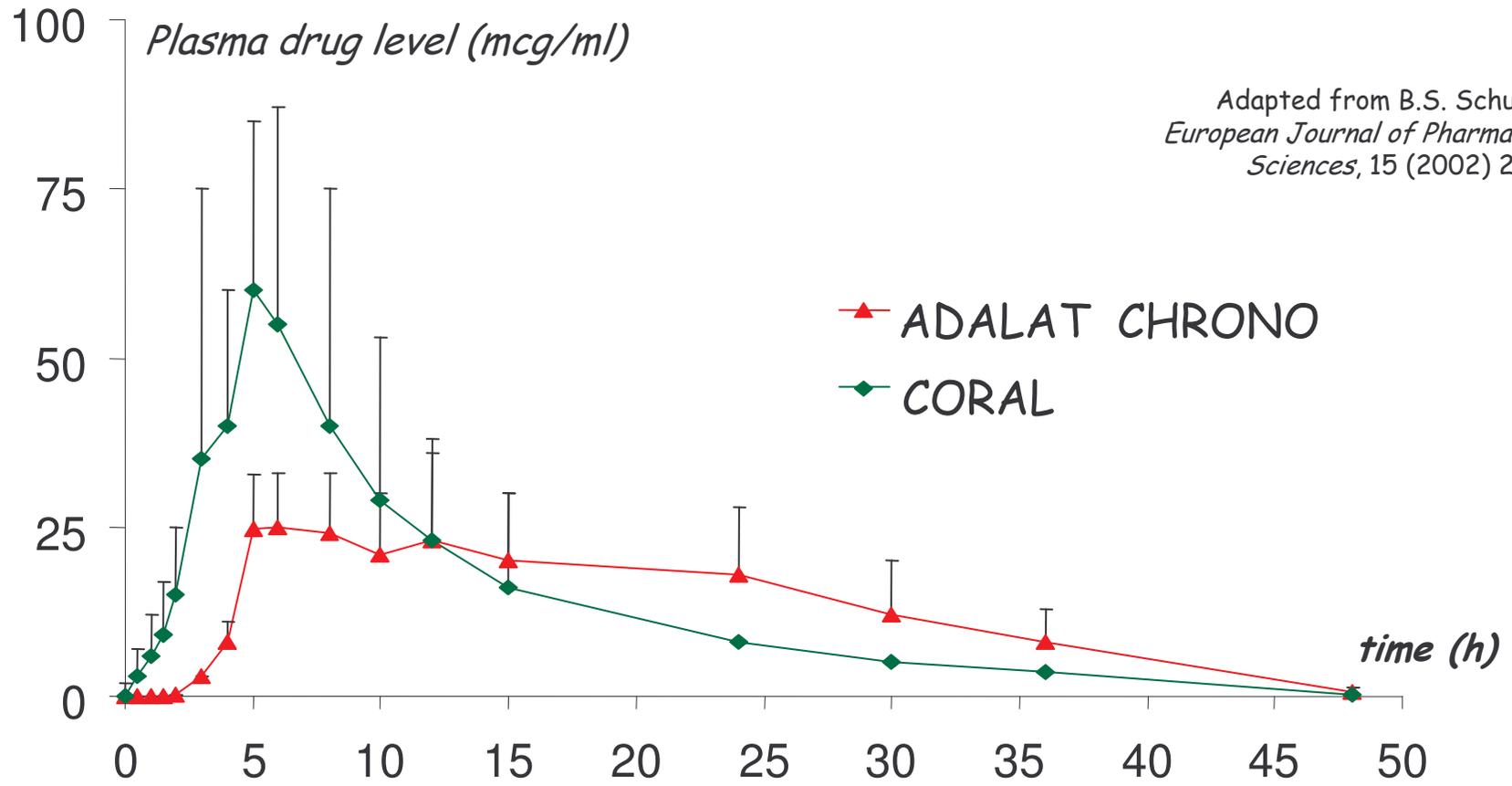
Che ne e' ? e che ne sara' dei prodotti rimasti?

dal 26 luglio 2005

...perche' ?

...in questa situazione, da noi la sostituibilita' non sembra cosa seria!

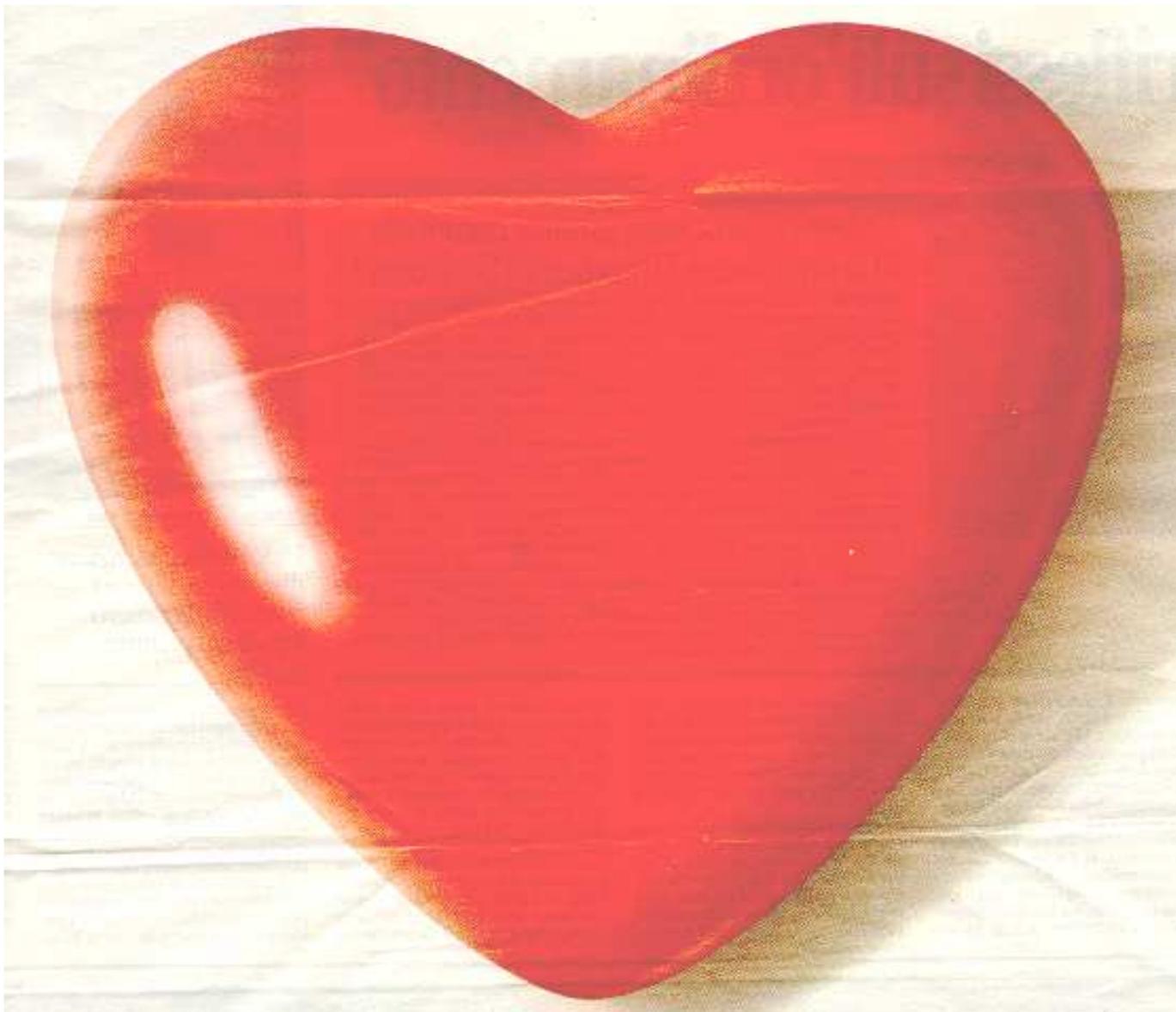
Mean plasma concentration (\pm S.D.) vs. time curves of nifedipine after oral administration of A and C after a high-fat breakfast in 24 healthy volunteers



Adapted from B.S. Schug et al.,
European Journal of Pharmaceutical Sciences, 15 (2002) 279-285

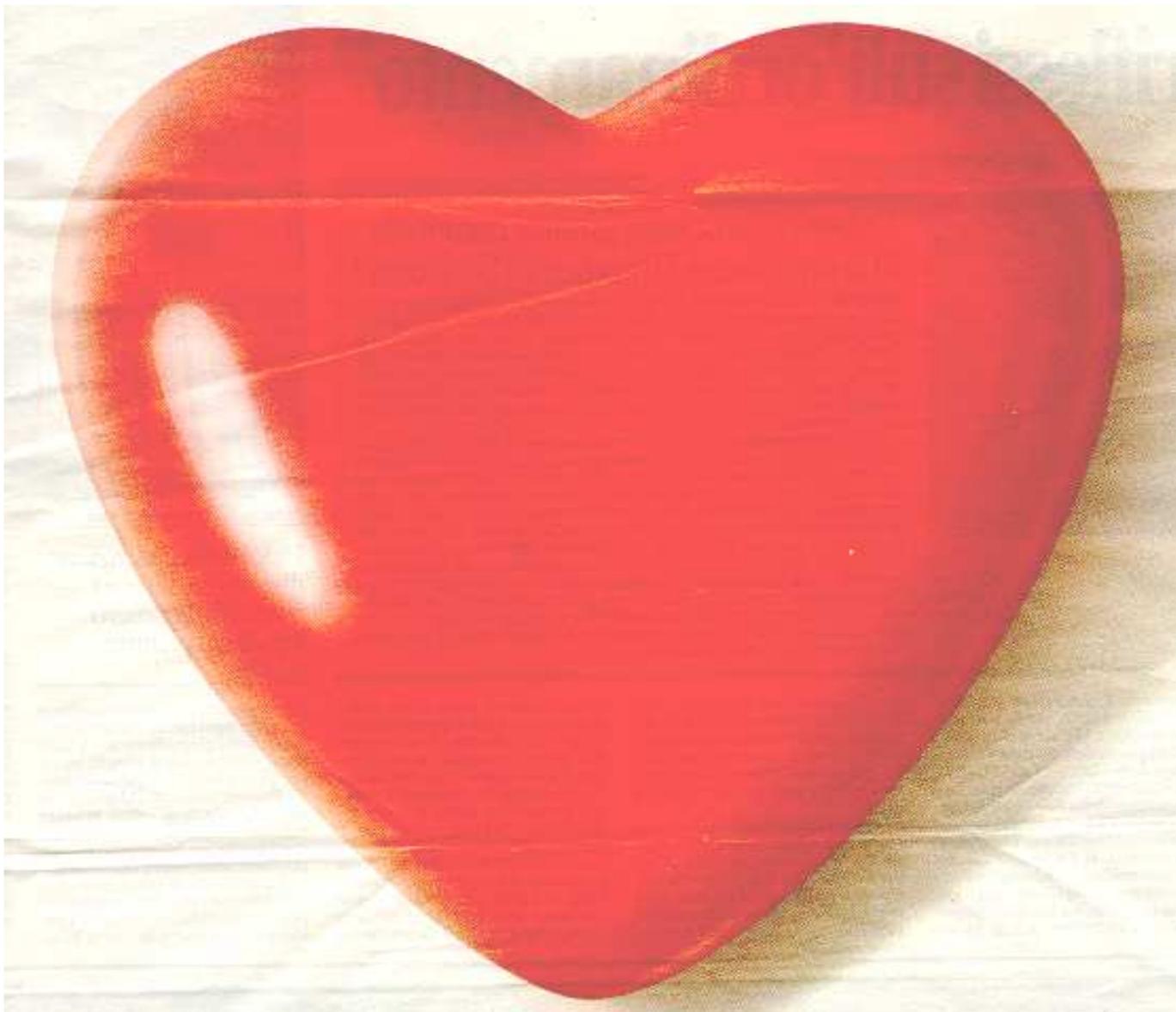
...perche' ?

...in questa situazione, da noi la sostituibilita' non sembra cosa seria!



...perche' ?

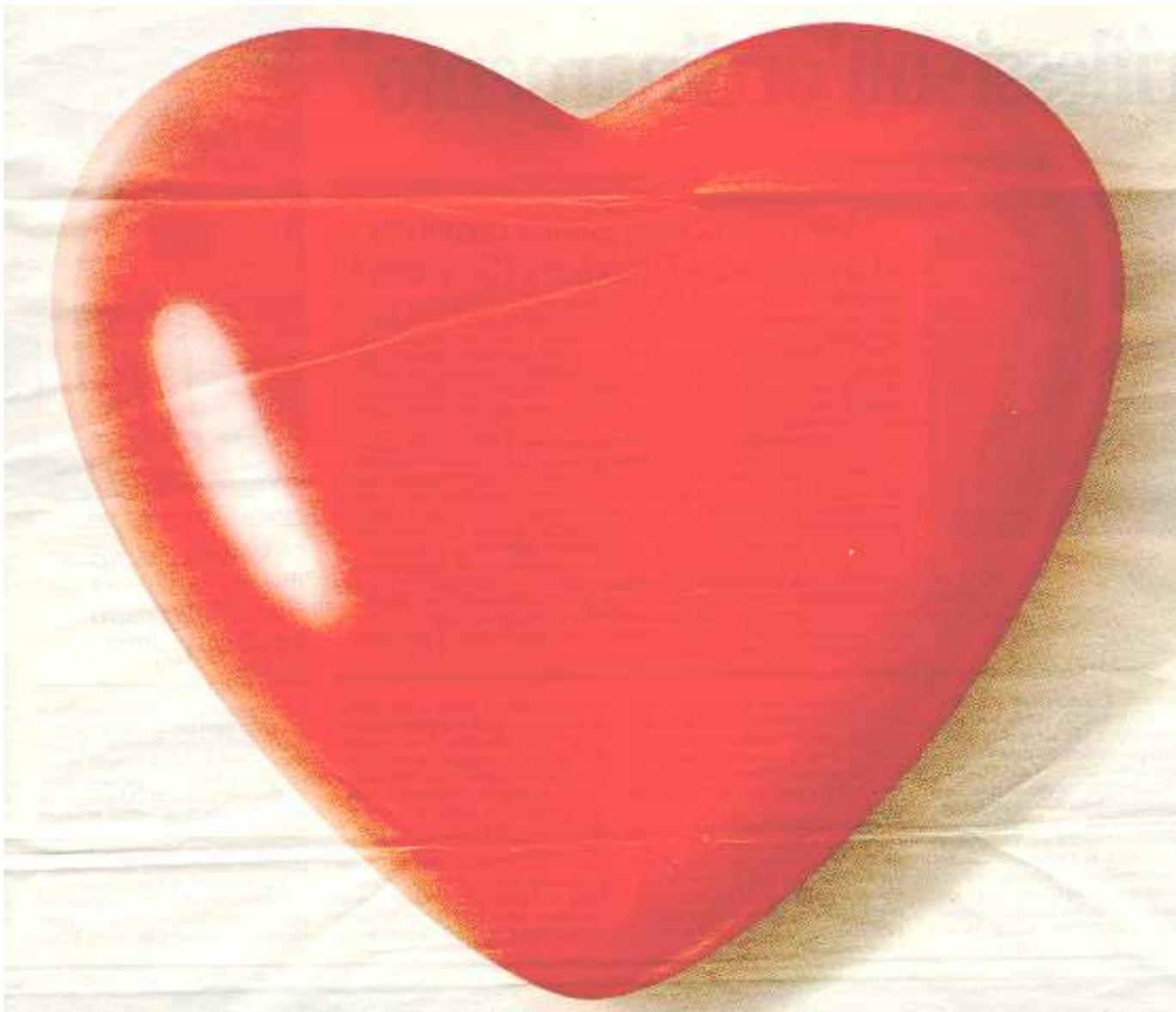
...in questa situazione, da noi la sostituibilita' non sembra cosa seria!



*...che
direbbe
questo
cuore se gli
proponessero
in modo
alternato
"Nifedipine"
cosi'
diverse?*

...perche' ?

...in questa situazione, da noi la sostituibilita' non sembra cosa seria!



*...che
direbbe
questo
cuore se gli
proponessero
in modo
alternato
"Nifedipine"
così
diverse?*

*... siamo davvero pronti per la
sostituibilità sempre e comunque?*

BASTA!



*e' un valzer che non
finira' mai?*



BIOEQUIVALENZA

Preparati bioequivalenti hanno simile biodisponibilità, non devono differire significativamente (ad un livello di probabilità secondo specifiche ben determinate) per quanto riguarda velocità ed efficienza (quantità) di assorbimento sistemico.

.....una convenzione si!

BIOEQUIVALENZA

*non devono differire
significativamente*

.....una convenzione si!

BIOEQUIVALENZA

non devono differire

significativamente



significativita' delle differenze

... come spiegare questo passaggio ?

significativamente *non* *devono* *differire*



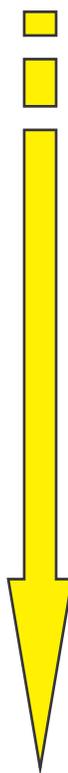
significativita' delle differenze

... come spiegare questo passaggio ?

esempio ...

non devono differire

significativamente



significativita' delle differenze

... come spiegare questo passaggio ?

gemelle, cresciute insieme, stessi studi, studiano insieme, 25 esami a farmacia



significativita' delle differenze



... come spiegare questo passaggio ?

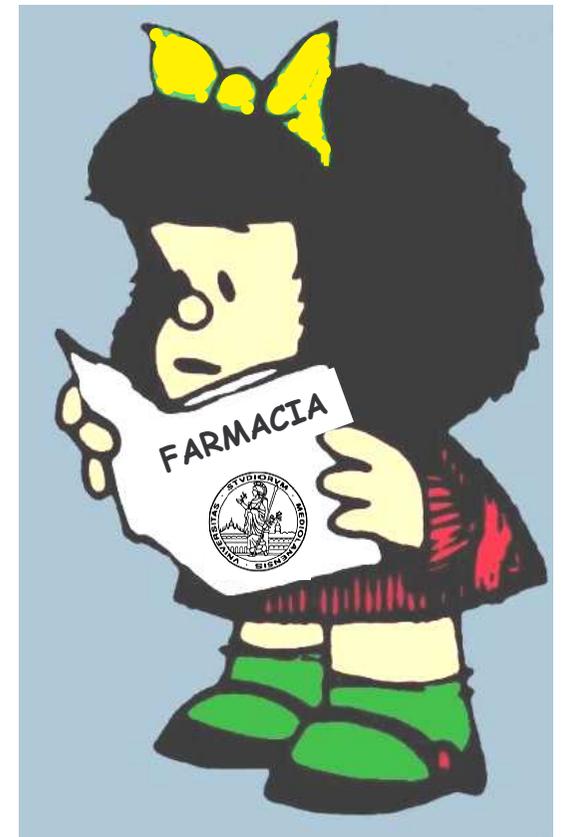
gemelle, cresciute insieme, stessi studi, studiano insieme, 25 esami a farmacia

Media **28** (ds 1,5)

Media **25** (ds 2,5)



significativita' delle differenze



... come spiegare questo passaggio ?

gemelle, cresciute insieme, stessi studi, studiano insieme, 25 esami a farmacia

Media **28** (ds 1,5)



Media **25** (ds 2,5)

... ve la sentite di dire che una e' piu' brava dell'altra



significativita' delle differenze

... come spiegare questo passaggio ?

gemelle, cresciute insieme, stessi studi, studiano insieme, 25 esami a farmacia

Media **28** (ds 1,5)

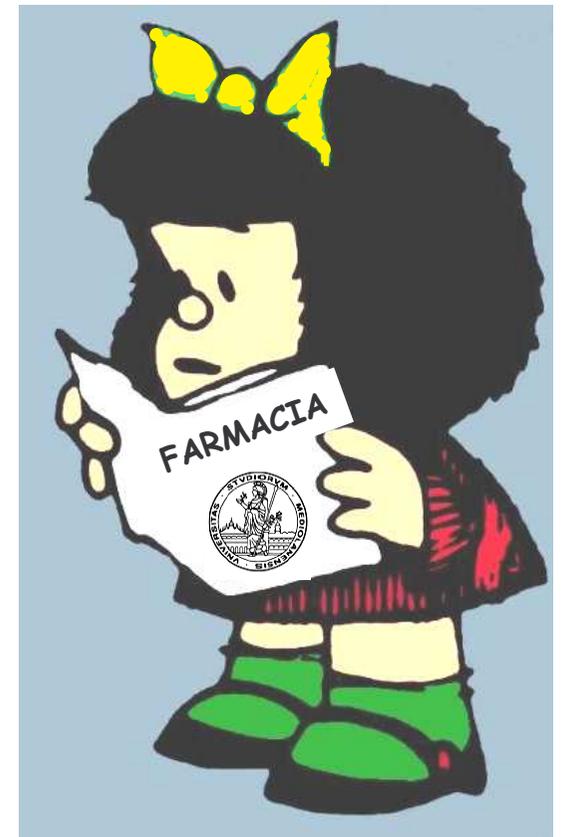


Media **25** (ds 2,5)

... ve la sentite di dire che una e' piu' brava dell'altra

... solo su base statistica si puo' affermare, accettando una determinata % di rischio, che una sia piu' preparata dell'altra

significativita' delle differenze



... come spiegare questo passaggio ?

gemelle, cresciute insieme, stessi studi, studiano insieme, 25 esami a farmacia

Media **28** (ds 1,5)



Media **25** (ds 2,5)

... ve la sentite di dire che una e' piu' brava dell'altra

... solo su base statistica si puo' affermare, accettando una determinata % di rischio, che una sia piu' preparata dell'altra

... cioe' che la differenza non sia legata a circostanze casuali che l'hanno determinata, in altre parole al caso

significativita' delle differenze



BIOEQUIVALENZA

Media **28** (ds 1,5)

Media **25** (ds 2,5)

... ve la sentite di dire che una e' piu' brava dell'altra

... solo su base statistica si puo' affermare, accettando una determinata % di rischio, che una sia piu' preparata dell'altra

... cioe' che la differenza non sia legata a circostanze casuali che l'hanno determinata, in altre parole al caso

significativita' delle differenze

