

# **Criteria AIFA per l'equivalenza terapeutica tra farmaci**

**a cura di**

**Giorgio Cantelli Forti (Presidente, Società Italiana di Farmacologia)**

**Francesco Rossi (Past President, Società Italiana di Farmacologia)**

approvato dal Consiglio Direttivo della Società Italiana di Farmacologia

## **Note introduttive e riferimenti normativi**

Il tema dell'equivalenza terapeutica tra principi attivi diversi destinati al trattamento della medesima condizione patologica rappresenta da molti anni un tema di particolare interesse per tutti coloro che, a vario titolo, sono coinvolti nell'assistenza al paziente.

Già nel 1992 furono istituite le prime linee guida dell'Unione europea sulla valutazione della biodisponibilità e bioequivalenza di farmaci contenenti medesimi principi attivi, revisionate nel luglio del 2001 (1). Successivamente, il *Pharmacokinetic Subgroup of the Efficacy Working Party* dell'EMA, oggi conosciuto come *Pharmacokinetic Working Party (PWP)*, ha pubblicato nel 2007 un aggiornamento di tali linee guida che sono state quindi adottate nel 2010 dal *Committee for Human Medicinal Products – CHMP* (2).

In seguito, a novembre 2013, l'EMA ha rilasciato le prime linee guida specifiche per la dimostrazione della bioequivalenza di 16 principi attivi con brevetto scaduto (3), con l'obiettivo di consentire sia un approccio coerente per la valutazione dei dati di bioequivalenza in tutti i percorsi autorizzativi sia una maggiore trasparenza e prevedibilità della valutazione scientifica durante il processo stesso di autorizzazione. Nel corso del 2015, sono state pubblicate ulteriori linee guida farmaco specifiche riguardanti altri 9 principi attivi (4).

Mentre risultano chiari, quindi, i requisiti necessari alla valutazione dell'equivalenza terapeutica tra farmaci contenenti lo stesso principio attivo,

anche in assenza di riferimenti normati ben precisi in ambito europeo, non sono ancora definiti i criteri da seguire per la determinazione dell'equivalenza terapeutica di classe (farmaci contenenti principi attivi diversi).

Il concetto di equivalenza terapeutica di classe è trattato con l'articolo 15, comma 11<sup>ter</sup> del Decreto Legge 6 luglio 2012, n.95, convertito con modificazioni in Legge il 7 agosto 2012, n.135, che dispone: "nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le Regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'Agenzia Italiana del Farmaco". Pertanto, la valutazione dell'equivalenza terapeutica è strettamente riservata al confronto tra medicinali a base di principi attivi diversi, restando dunque esclusi i farmaci contenenti il medesimo principio attivo che, ai sensi di altre disposizioni di legge, sono già stati oggetto, da parte delle Autorità regolatorie, di una valutazione comparativa di efficacia e di sicurezza.

In accordo con le linee guida dell'AIFA sulla procedure di applicazione del suddetto articolo 15, la richiesta di parere relativa all'equivalenza terapeutica di una specifica classe di farmaci dovrà contenere l'indicazione del Responsabile dell'Unità Organizzativa regionale di riferimento, l'individuazione dei principi attivi, le relative indicazioni terapeutiche e ogni altro elemento ritenuto utile dall'AIFA. La domanda, inviata alla Direzione generale di AIFA sarà valutata dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'Agenzia.

### **Rilevanza clinica dell'equivalenza terapeutica di farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica omogenea**

Di notevole rilevanza clinica è la complessità che si cela dietro l'interscambiabilità clinica di farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica omogenea. Infatti, sebbene la *World Health Organization (WHO)* definisca il prodotto farmaceutico interscambiabile come "*un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere scambiato nella pratica clinica*" e la *European Generic Medicine Association (EGA)* definisca l'interscambiabilità come "*la pratica medica di sostituire un farmaco con un altro equivalente in un determinato contesto clinico su iniziativa, o con l'accordo, del medico prescrittore*", non sempre tali definizioni possono essere applicate ai principi attivi appartenenti ad una classe terapeutica omogenea.

Le differenze che talvolta sussistono tra tali farmaci non consentono al medico, che pratica lo *switch* nell'ambito di una categoria terapeutica omogenea, di garantire al paziente il miglior trattamento possibile; in tale contesto, una sostituzione non corretta potrebbe avere importanti ripercussioni sui pazienti.

Occorre, inoltre, considerare che la sola valutazione del meccanismo d'azione e dell'indicazione terapeutica possono risultare non sufficienti per confermare la comparabilità terapeutica la cui validazione richiede il confronto delle caratteristiche farmacocinetiche dei singoli principi attivi considerati e, dunque, di tutti i parametri che influenzano il percorso di un farmaco all'interno di un organismo (peso molecolare, costante di dissociazione e coefficiente di ripartizione lipidi/acqua che caratterizza il passaggio attraverso le membrane, distribuzione del farmaco, meccanismi metabolici ed enzimi coinvolti, grado di idrosolubilità che influenza l'eliminazione renale dei farmaci e possibili altre vie di eliminazione).

Pertanto, classificare i farmaci soltanto in base al loro meccanismo d'azione potrebbe risultare riduttivo. Il meccanismo d'azione, infatti, è una proprietà che evolve di pari passo al progresso delle conoscenze scientifiche e all'acquisizione di nuove caratteristiche farmacologiche dei singoli prodotti anche dopo la loro commercializzazione.

Al riguardo, sono numerosi gli esempi di farmaci inizialmente indicati per una determinata patologia ai quali, con il progredire delle conoscenze dei loro effetti biochimici e fisiologici sull'organismo, è stato attribuito e riconosciuto un nuovo o più dettagliato meccanismo d'azione che ne ha permesso un'estensione delle indicazioni terapeutiche (5).

Poiché i profili farmacologici, anche nell'ambito di una stessa classe terapeutica, possono essere diversi tanto da spiegare le differenze nelle risposte cliniche osservate in uno stesso paziente esposto ai diversi farmaci della medesima classe, la dichiarazione di comparabilità terapeutica risulta un processo complesso e non sempre raggiungibile. Inoltre, pur ottenendo conferma di comparabilità, non sempre i risultati potrebbero essere attendibili, se ottenuti attraverso differenti metodologie applicate.

Nello specifico, solo studi testa a testa controllati e con adeguata numerosità campionaria possono risultare risolutivi nella valutazione di differenze in termini di efficacia, sicurezza ed eventuali interazioni farmacologiche.

E' da sottolineare, inoltre, che anche le metanalisi, impiegate a scopi puramente economico-decisionali, non si rivelano metodologicamente appropriate, in quanto le stesse si prefigurano come generatrici e non confermatrici di ipotesi.

Alla luce di tali considerazioni, la valutazione dei farmaci appartenenti alla stessa categoria terapeutica omogenea va fatta con razionalità, scientificità ed equilibrio allo scopo di individuare i principi attivi con le migliori evidenze di efficacia clinica e di sicurezza e/o di sottolineare le eventuali differenze nella pratica clinica.

### **Equivalenza terapeutica: il punto di vista della Società Italiana di Farmacologia**

Nel tentativo di chiarire il concetto di equivalenza terapeutica e di verificarne l'eventuale esistenza per alcune classi di farmaci, la Società Italiana di Farmacologia (SIF) ha pubblicato quattro *Position Paper* su inibitori del *tumor necrosis factor (TNF)*, inibitori della dipeptidil dipeptidasi (DDP-4), antidepressivi e nuovi anticoagulanti orali (NOAC) [allegati 1, 2, 3 e 4]. Di seguito, alcune sintetiche valutazioni riguardanti l'equivalenza terapeutica per le categorie terapeutiche sopra indicate, alla luce delle evidenze riportate nella documentazione scientifica allegata.

- **Inibitori del tumor necrosis factor (TNF)**

Nonostante la condivisione del meccanismo d'azione, i farmaci appartenenti alla classe degli anti-TNF presentano sostanziali differenze da un punto di vista sia farmacocinetico sia farmacodinamico, nonché nella capacità di indurre lo sviluppo di anticorpi. L'eterogeneità dei farmaci anti-TNF è suggerita anche dal fatto che essi presentano profili di efficacia diversi nei confronti delle malattie infiammatorie croniche e che pazienti che non rispondono ad un trattamento con un farmaco anti-TNF possono trarre beneficio clinico dalla sostituzione con un altro farmaco anti-TNF. Inoltre, la mancanza di studi clinici diretti di confronto all'interno della stessa classe di farmaci anti-TNF rende ragione dell'impossibilità di considerare tali farmaci come una classe terapeutica omogenea.

- **Inibitori della dipeptidil dipeptidasi (DDP-4)**

E' importante attendere gli esiti di ulteriori studi a lungo termine ancora in corso, e soprattutto condurre altri studi che confrontino gli inibitori della DPP-4 sia con le altri classi di antidiabetici sia nell'ambito della stessa classe. Infatti, nonostante la condivisione dello stesso meccanismo d'azione e un simile profilo di efficacia, gli inibitori della DPP-4 presentano differenze strutturali e farmacocinetiche per le quali non è sempre possibile trarre conclusioni in mancanza di studi comparativi diretti di efficacia. I dati ad oggi a disposizione suggeriscono una certa cautela nel definire gli inibitori della DPP-4 una classe terapeutica completamente omogenea.

- **Antidepressivi**

Gli antidepressivi attualmente disponibili non costituiscono una classe terapeutica omogenea. Sebbene caratterizzati da una sostanziale equivalenza per quel che riguarda l'efficacia antidepressiva, i vari farmaci, anche nell'ambito della stessa classe, si differenziano per farmacocinetica, profilo di tollerabilità e potenziale di interazioni con altri farmaci. Pertanto, in assenza di strumenti che consentano di prevedere la risposta individuale ad uno specifico antidepressivo, la scelta del farmaco da prescrivere a pazienti affetti da depressione deve basarsi sul rapporto rischio-beneficio e deve tener conto delle caratteristiche cliniche di ciascun paziente.

- **Nuovi anticoagulanti orali (NOAC)**

Relativamente alla possibilità di ritenere sovrapponibili sotto il profilo terapeutico i diversi NOAC, e quindi di far rientrare tali farmaci all'interno di una classe terapeutica omogenea, la posizione della SIF è di estrema cautela, in primo luogo per garantire la sicurezza dei pazienti. La sovrapponibilità terapeutica potrà essere dimostrata solo attraverso studi di confronto diretto e, successivamente, con la progettazione di appropriati registri o studi osservazionali atti a delineare il profilo di efficacia e sicurezza di tali farmaci in maniera comparativa nella pratica clinica.

## Conclusioni

Ad oggi risultano disponibili un numero sempre maggiore di opzioni terapeutiche e di molecole appartenenti a una classe terapeutica omogenea. Ciononostante vi è spesso una mancanza di evidenze di studi clinici testa a testa che confrontino direttamente l'efficacia e la sicurezza di un farmaco rispetto a un altro appartenente alla stessa classe terapeutica. La conoscenza dell'efficacia relativa tra i vari farmaci di una classe terapeutica omogenea è fondamentale nella pratica clinica nonché nella tutela della salute pubblica e nella politica sanitaria.

In assenza di dati di studi clinici testa a testa, negli ultimi 15 anni diversi metodi statistici sono stati sviluppati per consentire il confronto indiretto tra i vari farmaci. Un recente lavoro scientifico (6) fornisce una panoramica dei quattro metodi principali utilizzati come alternativa agli studi clinici testa a testa, quali il confronto diretto *naïve*, il confronto indiretto aggiustato con un unico comparatore, il confronto indiretto aggiustato multiplo e il confronto a trattamenti misti.

Gli autori concludono che i confronti diretti *naïve* sono nella maggior parte dei casi inadeguati, mentre il confronto indiretto aggiustato, che utilizza uno o più comparatori per il confronto, anche se attualmente è il più comunemente utilizzato, non risulta ancora ampiamente accettato dai ricercatori né dalle Autorità regolatorie.

Alla luce di ciò e delle evidenze riportate dalla letteratura scientifica, risulta chiaro che, fatta eccezione in alcuni casi per farmaci generici e soprattutto per i biosimilari (la cui comparabilità è dimostrabile attraverso il *comparability exercise*), non è possibile affermare una equivalenza terapeutica fra due principi attivi diversi, anche se appartenenti alla stessa classe terapeutica/farmacologica; in tale contesto, il termine equivalenza terapeutica di classe può risultare fuorviante.

In conclusione, l'equivalenza o sovrapposibilità terapeutica potrà essere dimostrata solo attraverso studi di confronto diretto con l'ausilio di adeguati registri o studi osservazionali. Competenza dell'Autorità regolatoria è quella di stabilire, attraverso tavoli tecnici ad hoc, con il supporto di clinici e farmacologi, i criteri di equivalenza terapeutica nell'ambito di ciascuna classe.

## Allegati

1. Equivalenza terapeutica di classe dei farmaci inibitori del *tumor necrosis factor*: analogie e differenze farmacologiche (C. Blandizzi, SIF, giugno 2013).  
Link: [http://www.sifweb.org/docs/sif\\_position\\_paper\\_anti\\_tnf\\_giu13.pdf](http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_anti_tnf_giu13.pdf)
2. Equivalenza terapeutica di classe nell'ambito degli antidiabetici: *focus* sugli inibitori dell'enzima dipeptil dipeptidasi 4 (F. Rossi, SIF, settembre 2013)  
Link: [http://www.sifweb.org/docs/sif\\_position\\_paper\\_dpp4\\_set13.pdf](http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_dpp4_set13.pdf)
3. Equivalenza terapeutica di classe dei farmaci antidepressivi (E. Spina, SIF, ottobre 2013)  
Link: [http://www.sifweb.org/docs/sif\\_position\\_paper\\_antidepressivi\\_ott2013.pdf](http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_antidepressivi_ott2013.pdf)
4. Equivalenza di classe terapeutica nell'area degli anticoagulanti orali (L. Berrino, A. Mugelli, B. Rocca, E. Tremoli, SIF, dicembre 2013)  
Link: [http://www.sifweb.org/docs/sif\\_position\\_paper%20anticoag\\_orali.pdf](http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper%20anticoag_orali.pdf)

## Bibliografia

1. Committee for Proprietary medicinal Products. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, EMEA. 26 Jul 2001, London
2. Committee for medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 20 jan 2010. London, European Medicines Agency
3. EMA promotes consistent development of bioequivalence studies through product-specific guidance. 15 Nov 2013
4. EMA. Product specific bioequivalence guidance. Draft guidelines under public consultation. 2015
5. Chan S., Slawsky K., Prottas C., Feldmann J., Gross TF. Recognizing value in oncology innovation. Boston Healthcare, March 2010
6. Kim H., Gurrin L., Ademi Z., et al. Overview of methods for comparing the efficacies of drugs in the absence of head to head clinical trial data. Br. J. Clin. Pharmacol., 2014; 77; 116-121