



Normativa Medicinali Equivalenti. Bioequivalenza

Alessia Proietti

Master di II livello in Tecnologie Farmaceutiche ed Attività
Regolatorie (TFAR), Università di Pavia

27/05/2022

Public Declaration of transparency/interests*

The view and opinions expressed are those of the individual presenter and should not be attributed to AIFA

Interests in pharmaceutical industry	NO	Current	From 0 to 3 previous years	Over 3 previous years
<i>DIRECT INTERESTS:</i>				
1.1 Employment with a company: pharmaceutical company in an executive role	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.2 Employment with a company: in a lead role in the development of a medicinal product	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.3 Employment with a company: other activities	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
2. Consultancy for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
3. Strategic advisory role for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
4. Financial interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
5. Ownership of a patent	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
<i>INDIRECT INTERESTS:</i>				
6. Principal investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
7. Investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
8. Grant or other funding	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
9. Family members interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional

*Alessia Proietti, in accordance with the Conflict of Interest Regulations approved by AIFA Board of Directors (25.03.2015) and published on the Official Journal of 15.05.2015 according to EMA policy /626261/2014 on the handling of the conflicts of interest for scientific committee members and experts. CdA AIFA con Delibera n. 37 del

N.B. I am not receiving any compensation

Evoluzione del medicinale generico in Italia

DL 178 29/05/1991 Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali

L. n. 549 del 28.12.1995 art. 3, comma 130

DL 323 del 20/6/1996 Disposizioni urgenti per il risanamento della finanza pubblica.

TITOLO I, DISPOSIZIONI IN MATERIA DI SPESA Art 1 comma 3 (convertito in Legge 425/96)

L. 149 del 26 luglio 2005 ~~generico~~ → equivalente

DL n. 219 del 24 Aprile 2006, Art. 10 comma 5b Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE

Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

DL 219 del 24 aprile 2006

Art. 10

5. Ai fini del presente articolo si intende per:

a) medicinale di riferimento: un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 6 nel rispetto delle prescrizioni dell'articolo 8;

b) **medicinale generico**: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano, in base alle informazioni supplementari fornite dal richiedente, differenze significative, né delle proprietà relative alla sicurezza, né di quelle relative all'efficacia. Agli effetti della presente lettera, le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. **Il richiedente può non presentare studi di biodisponibilità se può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee guida.**

Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

Dossier a supporto dell'AIC

	MEDICINALE DI RIFERIMENTO	MEDICINALE GENERICO
MODULO 1 Informazioni amministrative	Completo	Completo
MODULO 2 Riassunti	Completo	Completo
MODULO 3 Qualità	Completo	Completo
MODULO 4 Preclinica	Completo	(riferimenti bibliografici)
MODULO 5 Clinica	Completo	(riferimenti bibliografici) + studi di bioequivalenza

Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

DL 219 del 24 aprile 2006

Art. 10

«Data Protection» e «Marketing protection»

1. In deroga all'articolo 8, comma 3, lettera /), e fatta salva la disciplina della tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non e' tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale e' un medicinale generico di un **medicinale di riferimento che e' autorizzato o e' stato autorizzato a norma dell'articolo 6 da almeno otto anni in Italia o nella Comunità europea.**
2. Un medicinale generico autorizzato ai sensi del presente articolo non può essere immesso in commercio, finche' non **sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.** Un chiaro riferimento a tale divieto e' contenuto nel provvedimento di AIC.

Estensione ed effetti dell'autorizzazione

DL 219 del 24 aprile 2006

Art. 6 comma 2

«Global Marketing Authorization»

Quando per un medicinale e' stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonche' le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; **le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1.**



l'inizio del periodo di data protection (8 anni) e di marketing protection (10 anni) decorre dalla data della prima autorizzazione.

Dunque il titolare non ha diritto ad un nuovo periodo di protezione dei dati per ogni successiva presentazione di AIC.

Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

DL 219 del 24 aprile 2006

Art. 10

3. Se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato in Italia ma in un altro Stato membro della Comunità europea, il richiedente indica nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato. L'AIFA chiede all'autorità competente dell'altro Stato membro di trasmettere, entro un mese, la conferma che il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato, insieme alla composizione completa del medicinale di riferimento e, se necessario, ad altra documentazione pertinente, con riferimento, in particolare, alla data dell'AIC rilasciata nello Stato estero.

4. Il periodo di dieci anni di cui al comma 2 è esteso ad un massimo di undici anni se durante i primi otto anni di tale decennio il titolare dell'AIC ottiene un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

Linee guida

- Guideline On The Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev1/Corr**) 1 August 2010
- Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev 1) 1 June 2015
- Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2**) 1 February 2012
- Concept paper on the development of product specific guidance on demonstration of bioequivalence (EMA/CHMP/423137/2013) September 2013

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance>

Linee guida

- Q&A: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party (EMA/618604/2008 Rev. 13) November 2015

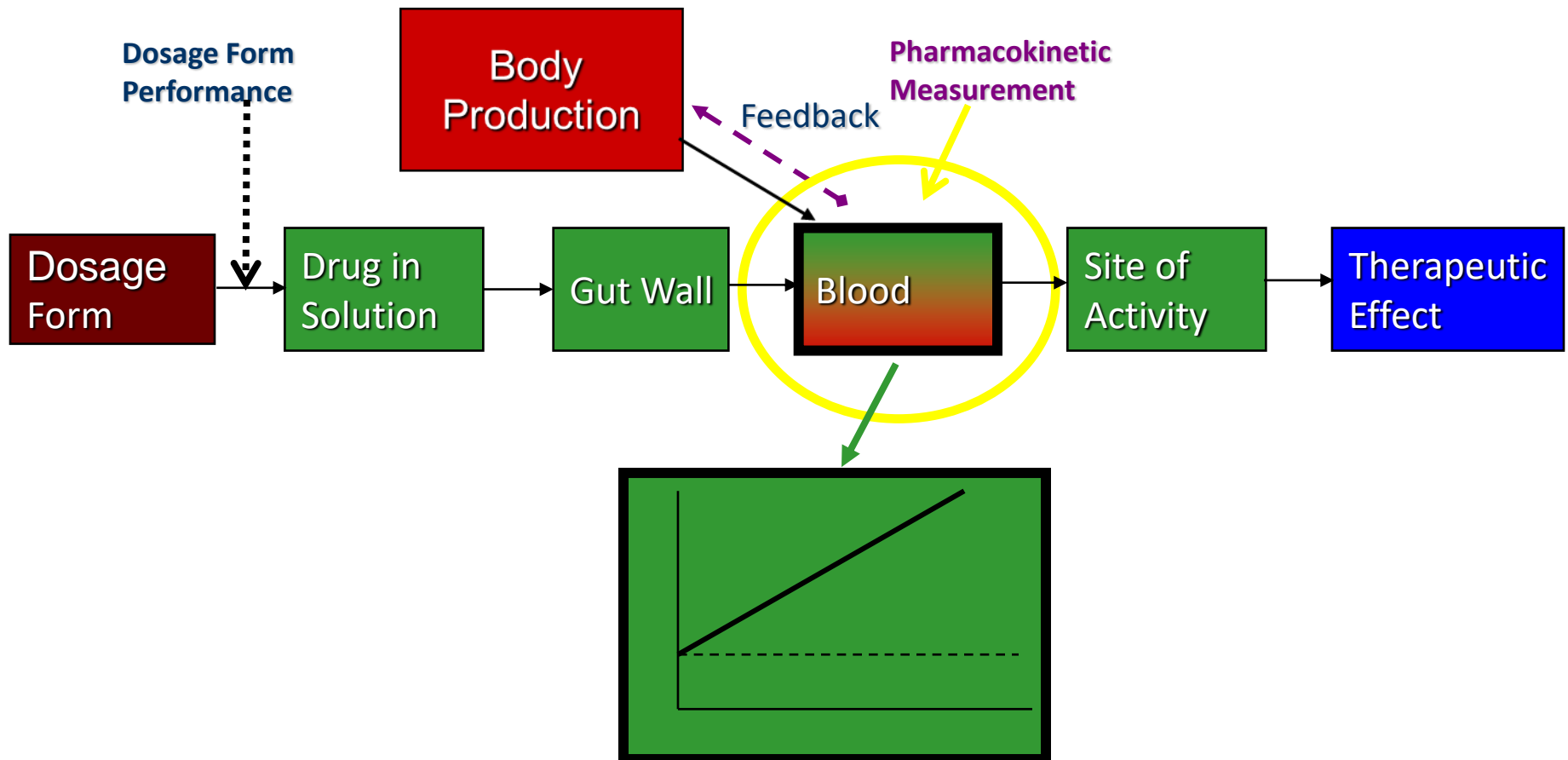


Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers [← Share](#)

Table of contents

- 1. Pharmacokinetics
- 2. Drug interactions
- 3. Bioequivalence (general)
- 4. Product-specific bioequivalence
- 5. Bioequivalence in special populations
- 6. Biowaivers
- 7. Biosimilars
- 8. Modified release products

Model of Oral Dosage Form Endogenous Drug Performance

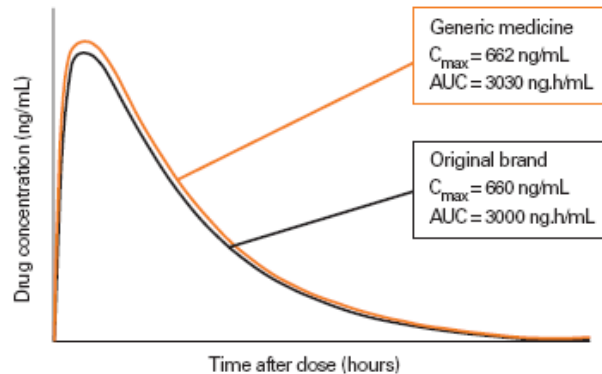


Profilo medio delle curve concentrazione-tempo. Studio in dose singola, medicinale equivalente (T) versus medicinale di riferimento (R)

Fig. 1

Bioequivalence analysis – a hypothetical bioequivalence study

Mean concentration-time curves for two brands of a drug after single oral doses



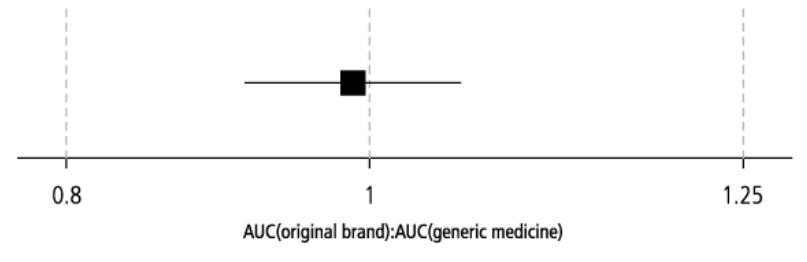
The original brand:generic medicine ratio for AUC is 0.99 (90% CI 0.91 to 1.04) and for C_{max} is 0.99 (90% CI 0.92 to 1.07).

C_{max} peak plasma concentration

AUC area under the concentration-time curve

CI confidence interval

Reprinted with permission from NPS News 2006;44:3.



Profilo medio delle curve concentrazione-tempo. Studio in dose singola, medicinale equivalente (T) versus medicinale di riferimento (R)

AUC_{0-t}
AUC_{0-∞}
C_{max}



**Parametri maggiormente rappresentativi dell'estensione
(q.tà) dell'assorbimento**

T_{max}
T_{1/2}
MRT
Kel



**Parametri maggiormente rappresentativi della velocità
dell'assorbimento**

Per studi allo stato stazionario: AUC_T, C_{max,ss}, C_{min,ss}, t_{max,ss}, fluttuazione (PTF %)
[100 · (C_{max,ss} - C_{min,ss})/C_{av}]

AUC_{0-72h}

IC 90%

Confronto Test – Reference; tra parentesi, il valore medio di T/R

AUC_{0-t} ratio (90% intervallo di confidenza): (0.985) 0.86-1.13

C_{max} ratio (90% intervallo di confidenza): (0.941) 0.78-1.14

NB: non è richiesta una valutazione statistica per il parametro AUC_{0-∞}

GMR (geometric mean ratio) = $e^{(\ln\mu_T - \ln\mu_R)} \times 100 = e^{[\ln(\mu_T/\mu_R)]} \times 100 = \mu_T/\mu_R \times 100$

difference = $\ln\mu_T - \ln\mu_R$

SE difference = $[(2 \times \text{MSE})/n]^{1/2}$

IC 90 % = $100 \times e^{(\text{difference} \pm t_{df, \text{residual}} \times \text{SE difference})}$

Guideline On The Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **

- Single dose or Repeated dose ?
- Cross-over or Parallel or Replicated study design (HVDs)?
- NTIDS?
- Fed or fasting?
- Parent compound or metabolite?
- Need for enantioselective analysis?
- Waiver for additional strengths?

SCELTA DEL DISEGNO DI STUDIO

- Cross-over
- Parallelo
- Replicato

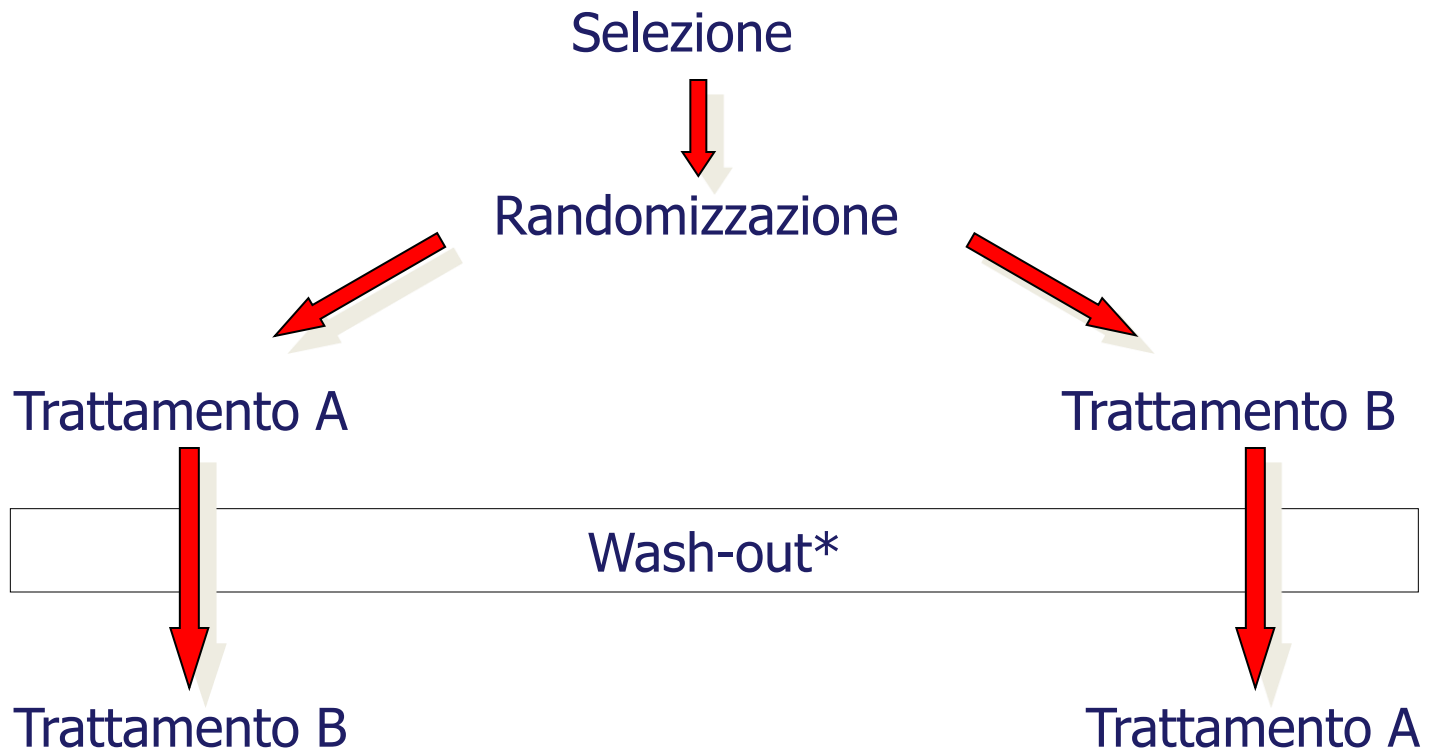
SCOPO: Il disegno di studio deve essere tale da permettere una distinzione dell'effetto formulazione dagli altri effetti

Disegno Cross-over a 2 periodi e 2 sequenze (disegno di scelta in quanto permette un confronto within-subject tra 2 trattamenti, ovviando alla grande variabilità di risposta between-subjects nei livelli plasmatici)

*almeno $5 \times t_{1/2}$

SCELTA DEL DISEGNO DI STUDIO

- Cross-over
- Parallelo
- Replicato



*almeno 5x $t_{1/2}$

SCELTA DEL DISEGNO DELLO STUDIO BLINDING? DOSE SINGOLA O RIPETUTA ?

TRATTAMENTO:

- In generale, sono sufficienti studi in dose singola
- Casi in cui e' richiesto lo studio allo steady-state (dose ripetuta):
 - a) Quando non è possibile somministrare la singola dose a volontari sani per motivi di tollerabilità, e uno studio in dose singola non è etico su pazienti
→ studio su pazienti in dose ripetuta
 - b) Problemi di sensibilità strumentale dopo dose singola, più difficili da giustificare/dose sovraterapeutica
 - c) ~~PK tempo e dose dipendente~~
 - d) ~~Elevata variabilità intra-soggetto~~

SCELTA DEL DISEGNO DELLO STUDIO FASTING OR FED?

1. SPC: lascia una scelta tra digiuno e dopo pasto, allora la BE dovrebbe essere **preferibilmente dimostrata in fasting conditions** (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev.1).
2. Se l'SPC del Reference prevede raccomandazioni particolari in relazione ad **assunzione di cibo** per eventuali interazioni con esso, occorre tenerne conto nella scelta del disegno di studio (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev.1).

NB.: differenze con la vecchia linea guida:

Uno studio in fed viene richiesto (e non più solo consigliato) anche quando la raccomandazione di assunzione di cibo riportata nell'SPC, è effettuata allo scopo di rendere minimi gli eventi avversi e di migliorare la tollerabilità

SCELTA DEL DISEGNO DELLO STUDIO FASTING OR FED?

3. Sia a digiuno che con il cibo per **microemulsioni o sospensioni solide**, le cui caratteristiche di rilascio differiscono da quelle delle formulazioni a rilascio immediato.

Disegno ottimale: **crossover in dose singola a quattro periodi**

Se la raccomandazione di assumere il prodotto con il cibo non ne precisa la **composizione**, va dato un pasto standardizzato di circa 800-1000 kcal con il 50% di calorie derivate dai grassi.

Occorre descrivere la composizione del pasto in proteine, carboidrati e grassi, specificati in grammi, calorie e relativo contenuto calorico.

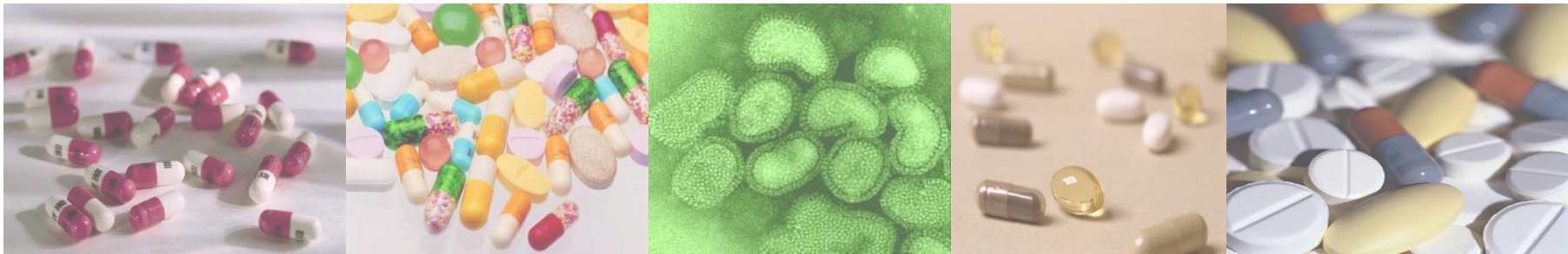
MODIFICA DEL RANGE

L'INTERVALLO ACCETTABILE PUÒ ESSERE:

- **RISTRETTO** (90-111 %) per AUC e anche per C_{max} (**NTIDs**)
- **ALLARGATO** solo per C_{max} per **HVDs** (CV>30% es. Propafenone, verapamil e nadololo)

Solo se:

- l'allargamento è stato pre-definito nel protocollo
- è stato giustificato che l'allargamento non è clinicamente rilevante in termini di efficacia e sicurezza
- Se il CV% entro-soggetto del C_{max} del reference è > 30% (elevata variabilità intra-individuale) si raccomanda uno studio di BE a disegno replicato (crossover a 3 o 4 periodi) e l'aggiustamento degli intervalli IC in funzione della CV % intra-soggetto



Grazie per l'attenzione
Domande?



Contatti

a.proietti@aifa.gov.it
<http://www.aifa.gov.it/>