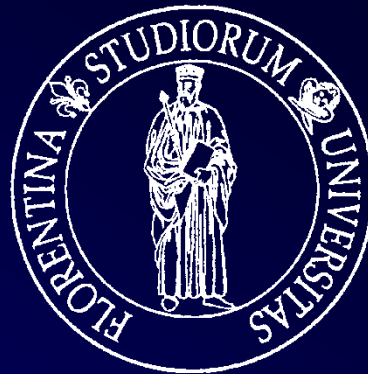


# **Attualità in tema di farmaci equivalenti: Luci ed ombre**

**Teresita Mazzei Andrea Novelli**

**Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica  
Università degli Studi di Firenze**



# **DEFINIZIONE DI FARMACO GENERICO / EQUIVALENTE**

**Un farmaco 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 farmaco di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità**

**art. 10, comma 5 DLvo n. 219/06;  
art. 10, comma 2 Direttiva europea 2001/83/CE  
e successive modificazioni**

# FARMACO GENERICO / EQUIVALENTE

- 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 differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia.
- Le **varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato** sono considerate una stessa forma farmaceutica.
- Gli **eccipienti** possono essere differenti

art. 10, comma 5 DLvo n. 219/06;  
art. 10, comma 2 Direttiva europea 2001/83/CE  
e successive modificazioni.

# Farmaco Generico / Equivalente

## **principio attivo:**

stessa quantità del  
principio attivo del *brand*  
Sali o esteri diversi

## **eccipienti:**

stesse sostanze o diverse  
da quelle presenti nel  
*brand*

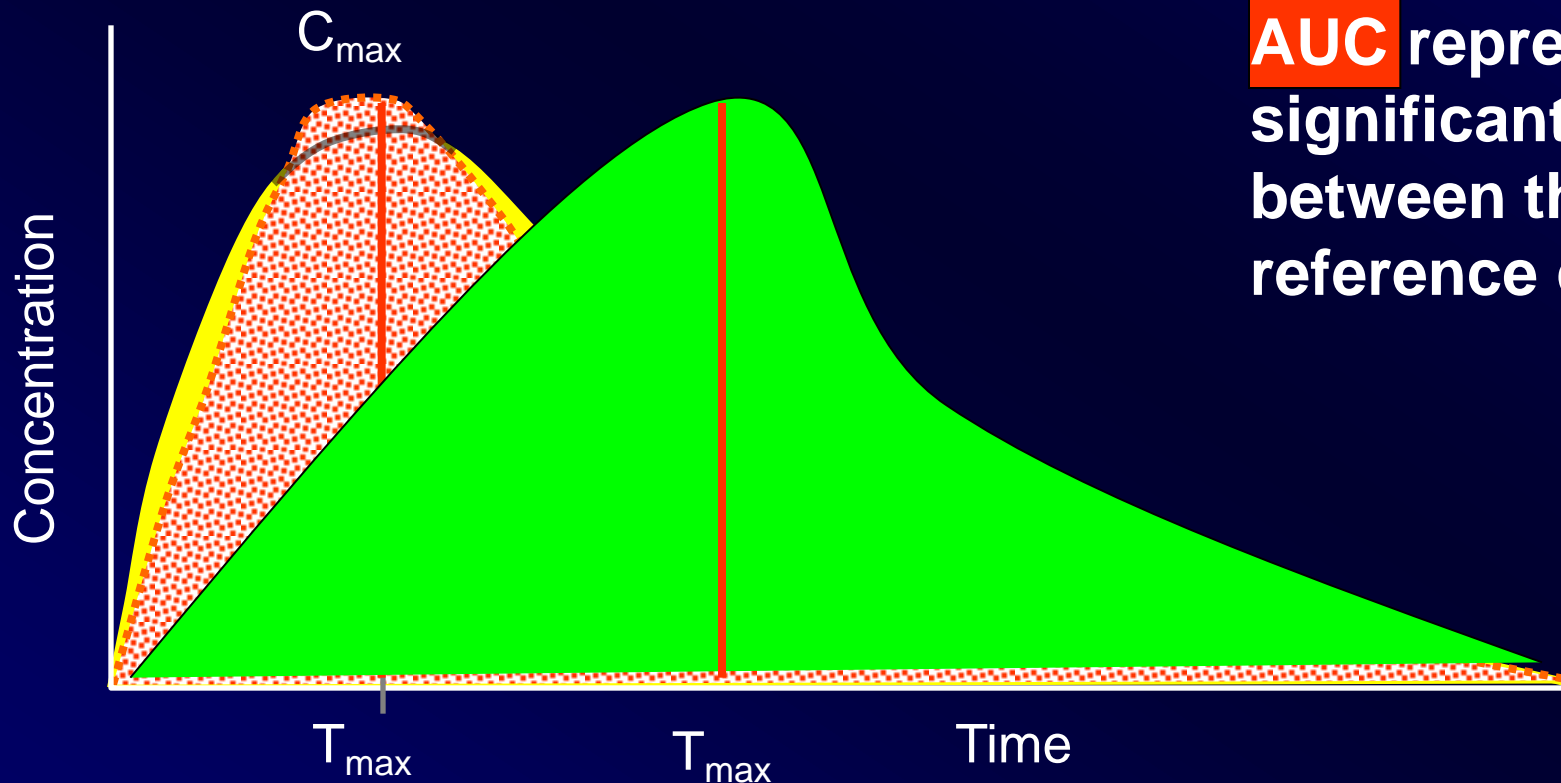
Bioequivalenza:  $\pm 20\%$



# Pharmacokinetic Studies

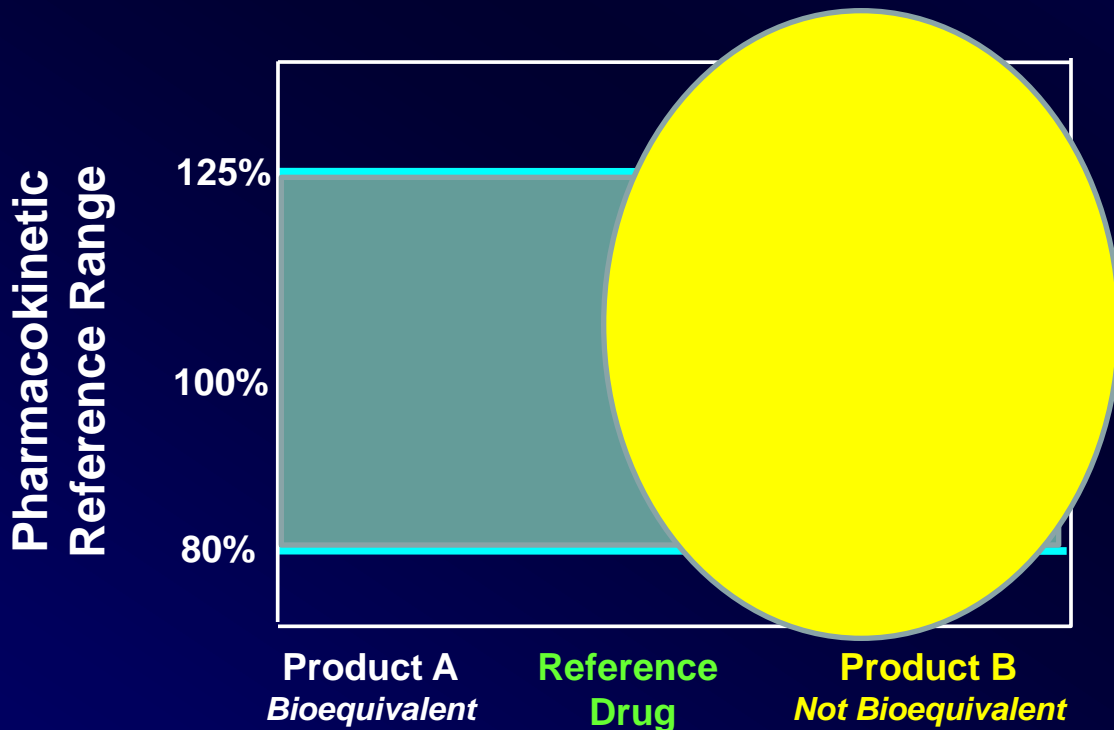
## Key Measurements

- Study Compound
- ..... Reference Compound



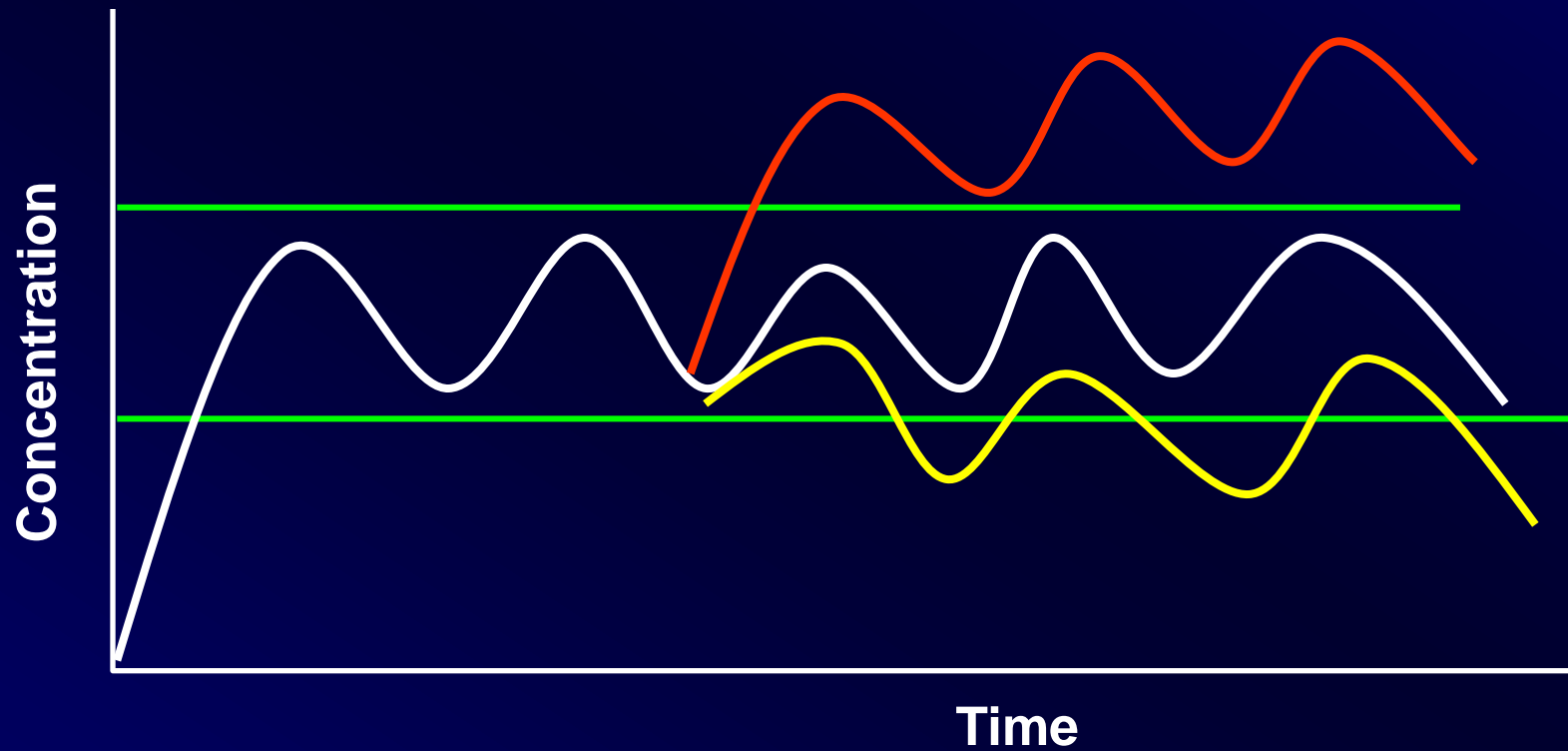
- A difference of greater than 20% in  $C_{max}$  or the AUC represents a significant difference between the study and reference compounds

# FDA and EMA Requirements for Bioequivalence



- Product A is bioequivalent to the reference drug; its 90% confidence interval of the AUC falls within 80% to 125% of the reference drug
- Product B is not bioequivalent to the reference drug; its 90% confidence interval of the AUC falls outside of 80% to 125% of the reference drug

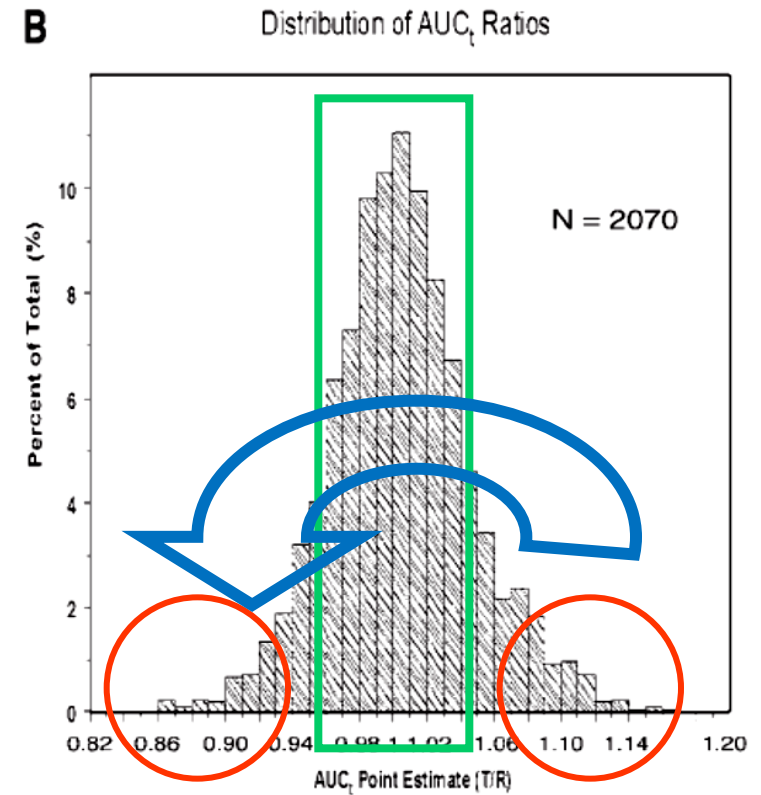
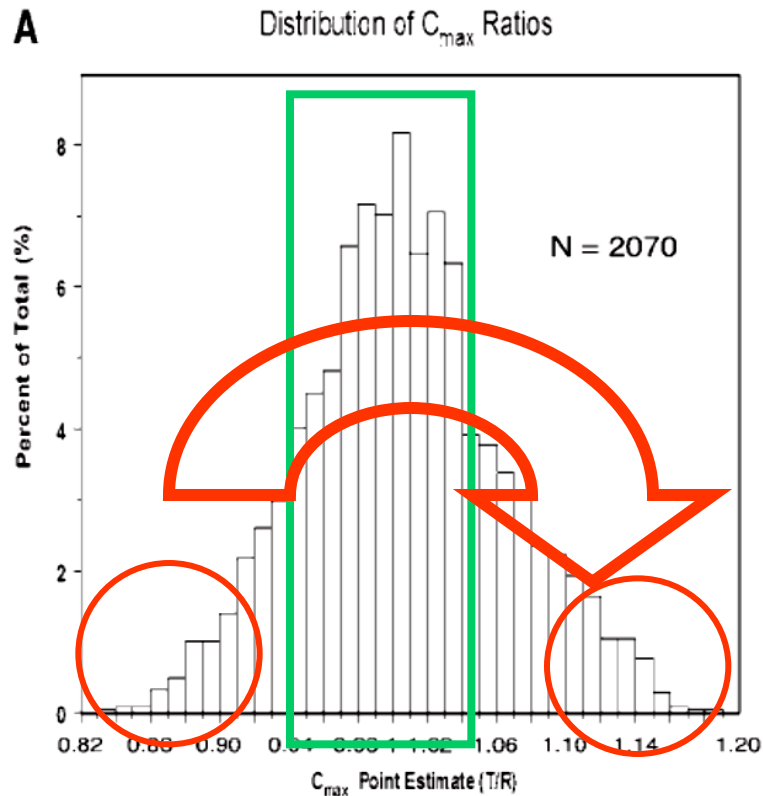
# Pharmacokinetic of changes



# Comparing Generic and Innovator Drugs: A Review of 12 Years of Bioequivalence Data from the United States Food and Drug Administration

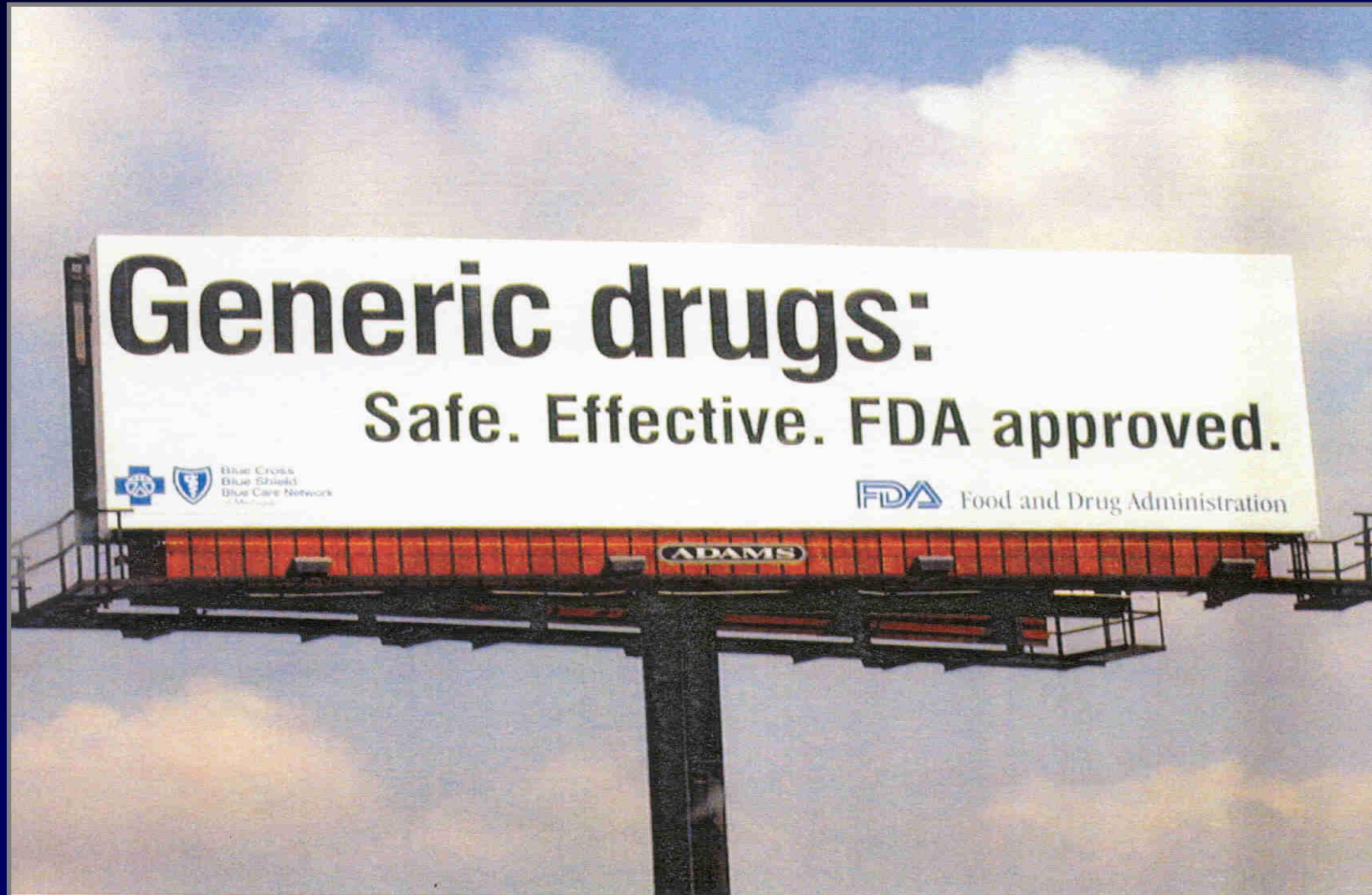
*The Annals of Pharmacotherapy* ■ 2009 October, Volume 43

Barbara M Davit, Patrick E Nwakama, Gary J Buehler, Dale P Conner, Sam H Haidar, Dewrat T Patel, Yongsheng Yang, Lawrence X Yu, and Janet Woodcock



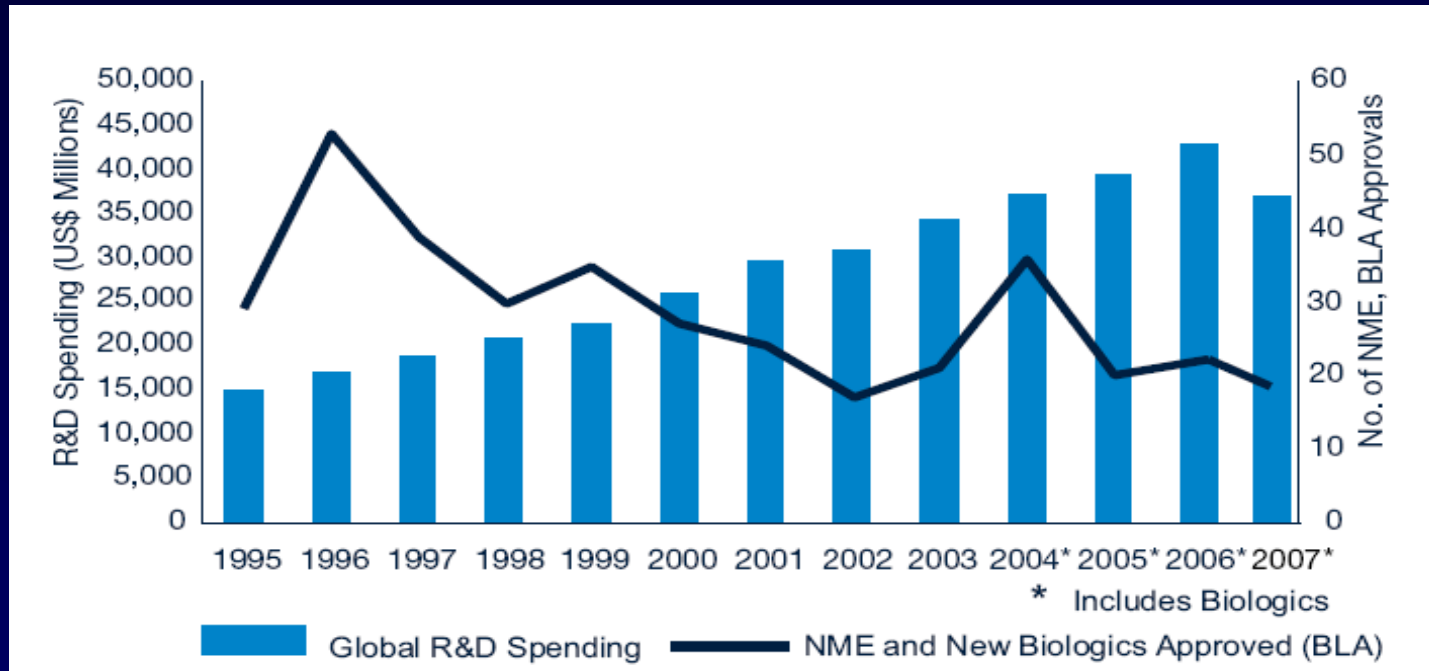


# Blue Cross Blue Shield of Michigan Billboards



# Scenari del farmaco 2010 - 2015

- Scadenze brevetti
- Produttività RD
- Evoluzione della Società
  - Sicurezza
- Evoluzione della Sanità
  - crisi finanziaria e maggiori costi
- Scienza e Tecnologia



# Lo sviluppo del mercato generici/biosimilari

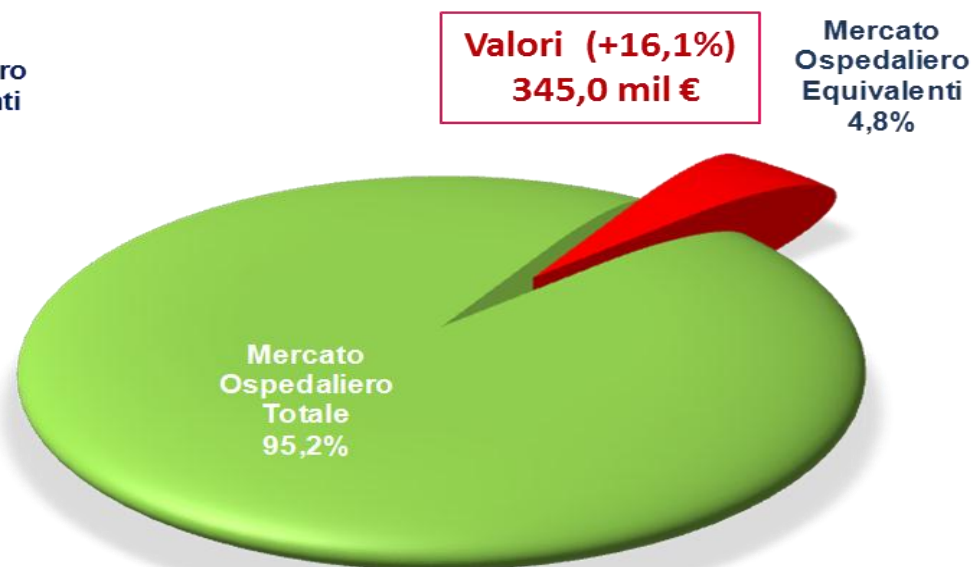
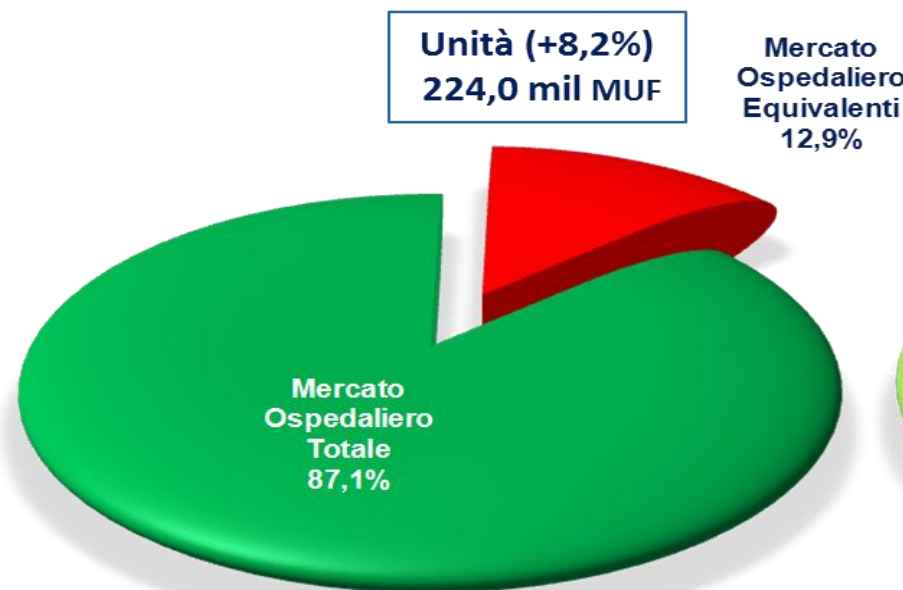
- Nel mondo il brand era il 70% del mercato nel 2005, il 64% nel 2010, sarà il 53% nel 2015. Nei paesi emergenti nel 2015 per ogni \$ in farmaci 80 centesimi saranno per un generico.
- La maggior espansione degli equivalenti sarà in USA
- Entro il 2015 la scadenza dei brevetti darà 98 miliardi di \$ di risparmi (54 nel 2005-2010 nei Paesi sviluppati, 120 nel mondo).

## Lo sviluppo del mercato (2)

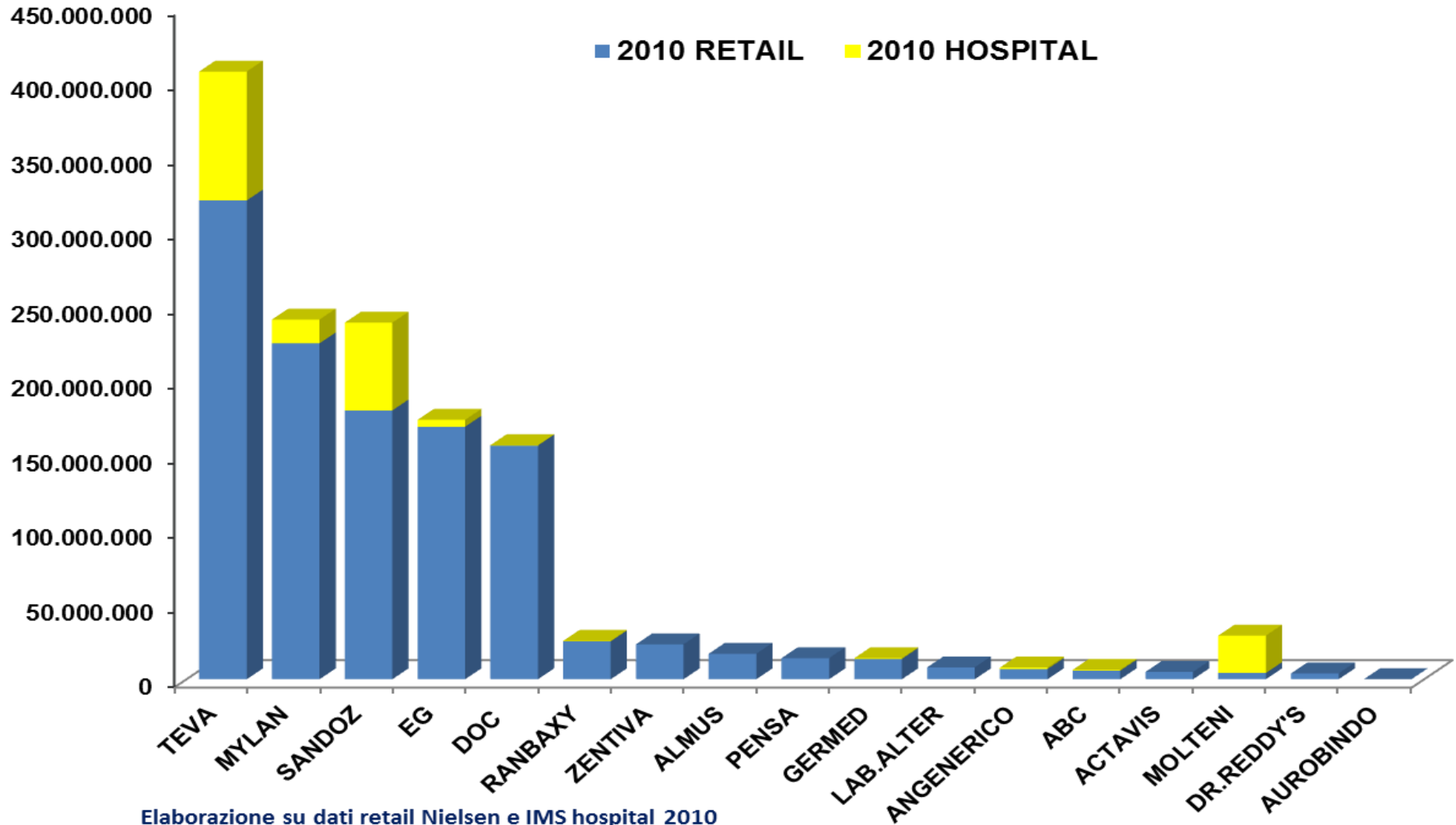
- Entro il 2015, la spesa farmaceutica globale arriverà a 1,1 trilioni di dollari (1.000 miliardi di miliardi), con un aumento annuale del 3-6%; un calo rispetto al 6,2% di crescita annuale del quinquennio precedente. Tra 5 anni la spesa per i biosimilari sarà > 2 miliardi di dollari all'anno (circa l'1% della spesa totale per farmaci biologici)

Tra le aree terapeutiche l'oncologia manterrà l'attuale 'pole-position' (> 5 - 8%)

## LE DIMENSIONI E LE QUOTE DEL MERCATO OSPEDALIERO 2010



VALORI DEL MERCATO GENERICI RETAIL E OSPEDALIERO  
(VALORI SELL OUT PREZZI AL PUBBLICO E STANDARD OSPEDALIERO)

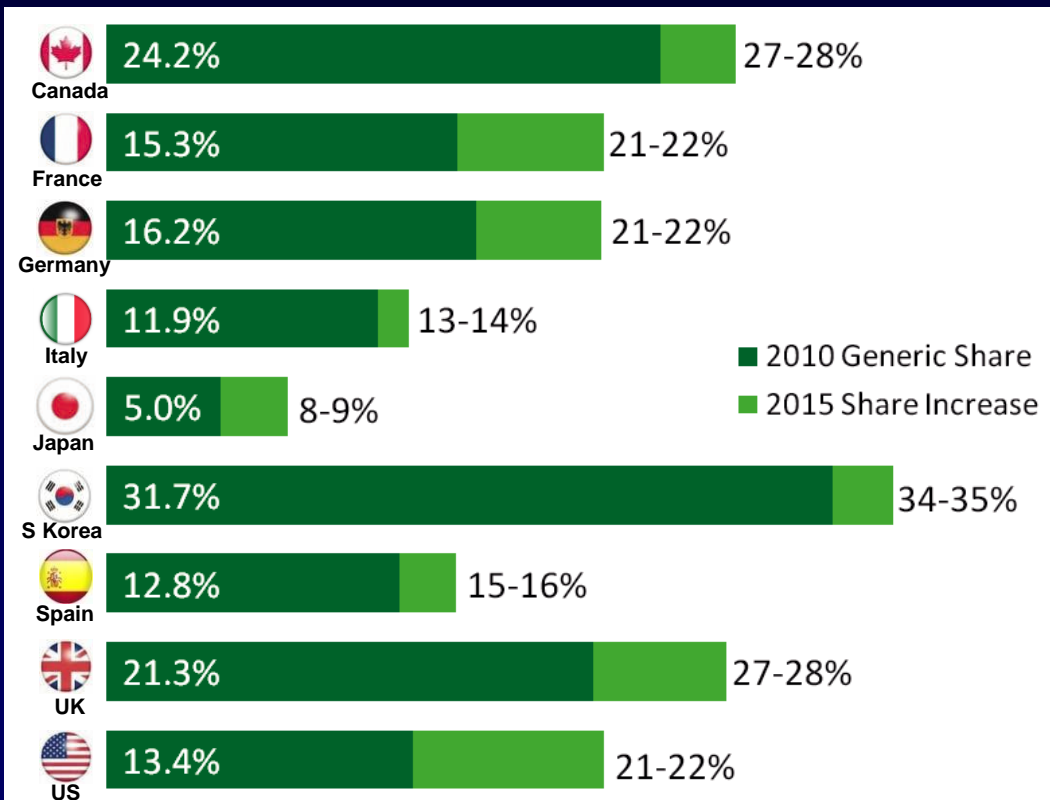


Elaborazione su dati retail Nielsen e IMS hospital 2010

# Generics will exceed 20% of spending in most developed markets

## Developed Markets Generic Share

(Source: IMS Market Prognosis, Apr 2011)



- Increased generic spending in the next five years will be driven by generic competition in new molecules due to patent expiry
- Additional generic share gains will come from increased incentives for the usage of generics in many markets
- The U.S. will see the largest expansion of generics market spending, but the 7-8% gain will largely be from new generics as U.S. pharmacists already dispense generics, when available, 93% of the time
- Japan will remain the developed market with the lowest generic share despite significant policy incentives to increase generic prescribing and dispensing
- South Korea, with its well-developed domestic industry, will continue to spend the most on generics as a share of spending

### Chart notes

Spending share in US\$ with variable exchange rates.

Generic share of total pharmaceutical spending is calculated using IMS MIDAS market segmentation methodology. Generic segment includes branded generics and excludes OTC medicines

# Generic antibiotics commercially available in Italy

---

Ampicillin

Amoxicillin +/- clavulanic acid

Amikacin

Azithromycin

Cefaclor

Cefazolin

Cefonicid

Cefotaxime

Ceftriaxone

Ceftazidime

Cefuroxime

Ciprofloxacin

Clarithromycin

Clindamycin

Chloramphenicol

Erythromycin

Flucloxacillin

Fosfomycin

Gentamicin

Levofloxacin

Norfloxacin

Piperacillin +/- tazobactam

Vancomycin

(Teicoplanin)



Confezione di riferimento:	12 UNITA' 1000 MG - USO ORALE
Farmaco	Confezione
<b>ALFAMOX</b>	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE DIVISIBILI
TEOFARMA S.R.L.	A/C: 23098080
<b>AMOFLUX</b>	12 COMPRESSE 1 G
LAMPUGNANI FARMACEUTICI S.P.A.	A/C: 24819070
<b>AMOSOL</b>	*1 G COMPRESSE SOLUBILI E MASTICABILI* 12 COMPRESSE
SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDU	A/C: 34338018
<b>AMOX</b>	12 COMPRESSE 1 G
K.G. ITALIA S.R.L.	A/C: 23909031
<b>AMOXICILLINA</b>	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE
SANDOZ S.P.A.	A/C: 33151022
<b>AMOXICILLINA</b>	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE
JET GENERICI S.R.L.	A/C: 32892010
<b>AMOXICILLINA</b>	*1 G COMPRESSE RIVESTITE CON FILM* 12 COMPRESSE
HEXAL S.P.A.	A/C: 32787032
<b>AMOXICILLINA</b>	12 COMPRESSE 1 G
DOC GENERICI S.R.L.	A/C: 23108184

<b>AMOXICILLINA</b>	*1 G COMPRESSE* BLISTER 12 COMPRESSE
EG S.P.A.	A/C: 29487016
<b>AMOXICILLINA</b>	12 COMPRESSE 1 G
RATIOPHARM GMBH	A/C: 29488018
<b>AMOXICILLINA</b>	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE
UNION HEALTH S.R.L.	A/C: 323880
<b>AMOXICILLINA ABC</b>	*1 G COMPRESSE SOLUBILI* 12 COMPRESSE
ABC FARMACEUTICI S.P.A.	A/C: 3
<b>AMOXICILLINA ACTAVIS</b>	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE
ACTAVIS GROUP PTC EHF	A/C:
<b>AMOXICILLINA ALTER</b>	12 COMPRESSE 1 G
LABORATORI ALTER S.R.L.	A/C:
<b>AMOXICILLINA ANGENERICO</b>	*1 G COMPRESSE*
ANGENERICO S.P.A.	A/C:
<b>AMOXICILLINA AUROBINDO</b>	*1 G COMPRESSE*
AUROBINDO PHARMA ITALIA S.R.L.	A/C:
<b>AMOXICILLINA GERMED</b>	*1 G COMPRESSE*
GERMED PHARMA S.P.A.	A/C:
<b>AMOXICILLINA MYLAN GENE</b>	12 COMPRESSE
MYLAN S.P.A.	A/C:
<b>AMOXICILLINA PENSA</b>	12 COMPRESSE 1 G
PENSA PHARMA S.P.A.	A/C:
<b>AMOXICILLINA RANBAXY</b>	12 COMPRESSE 1 G
RANBAXY ITALIA S.P.A.	A/C:
<b>AMOXICILLINA SIGMA-TAU</b>	12 COMPRESSE 1 G
SIGMA-TAU GROUP S.P.A.	A/C:
<b>AMOXICILLINA TEVA</b>	12 COMPRESSE 1 G
TEVA ITALY S.P.A.	A/C:
<b>AMOXICILLINA</b>	12 COMPRESSE 1 G
AMOXICILLINA	A/C: 2337110
	COMPRESSE 1 G USO ORALE
	A/C: 23760097
	SOLUBILI 1 G
	A/C: 23760059
	SOLUBILI E MASTICABILI 1 G
	A/C: 32348017
	COMPRESSE 1 G
	A/C: 23336201
	COMPRESSE SOLUBILI E MASTICABILI USO ORALE 1 G
	A/C: 32791016
	COMPRESSE 1 G
	A/C: 23301120
	*1 G COMPRESSE SOLUBILI* 12 COMPRESSE
	A/C: 34981011
	12 COMPRESSE 1 G
	A/C: 23053123
	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE
	A/C: 23097102
	*1 G COMPRESSE SOLUBILI E MASTICABILI* 12 COMPRESSE
	A/C: 23086174
	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE
	A/C: 23086150

35 prodotti (fonte: AIFA 15.09.2010)

# Comparative bioavailability of 875mg amoxicillin tablets in healthy human volunteers

Baglie S, Rosalen PL, Franco LM, Ruenis AP, Baglie RC, Franco GC, Silva P, Groppo FC

Pracicaba Dental School, State Univeristy of Campinas, Piracicaba, SP, Brazil

**Objective:** To compare the bioavailability of amoxicillin 875mg tablets (EMS Sigma Pharma used as test formulation) and Amoxil BD 875mg tablets (GlaxoSmithKline used as reference formulation) in 26 healthy volunteers.

**Material and methods:** 26 healthy volunteers (13 males and 13 females) received each formulation in an open, 2x2 crossover, randomized study with seven days of washout period between doses.

**Results:** The mean values ( $\pm$  SD) were:

	Brand	Generic
AUC <sub>0-12</sub> (mg·h/l)	51.11 $\pm$ 18.9	55.42 $\pm$ 16.85
C <sub>max</sub> (mg/l)	17.83 $\pm$ 5.86	18.59 $\pm$ 6.3
t <sub>1/2</sub> (h)	1.52 $\pm$ 1.31	1.49 $\pm$ 1.57
t <sub>max</sub> (h)	2.02 $\pm$ 0.87	2.04 $\pm$ 0.75

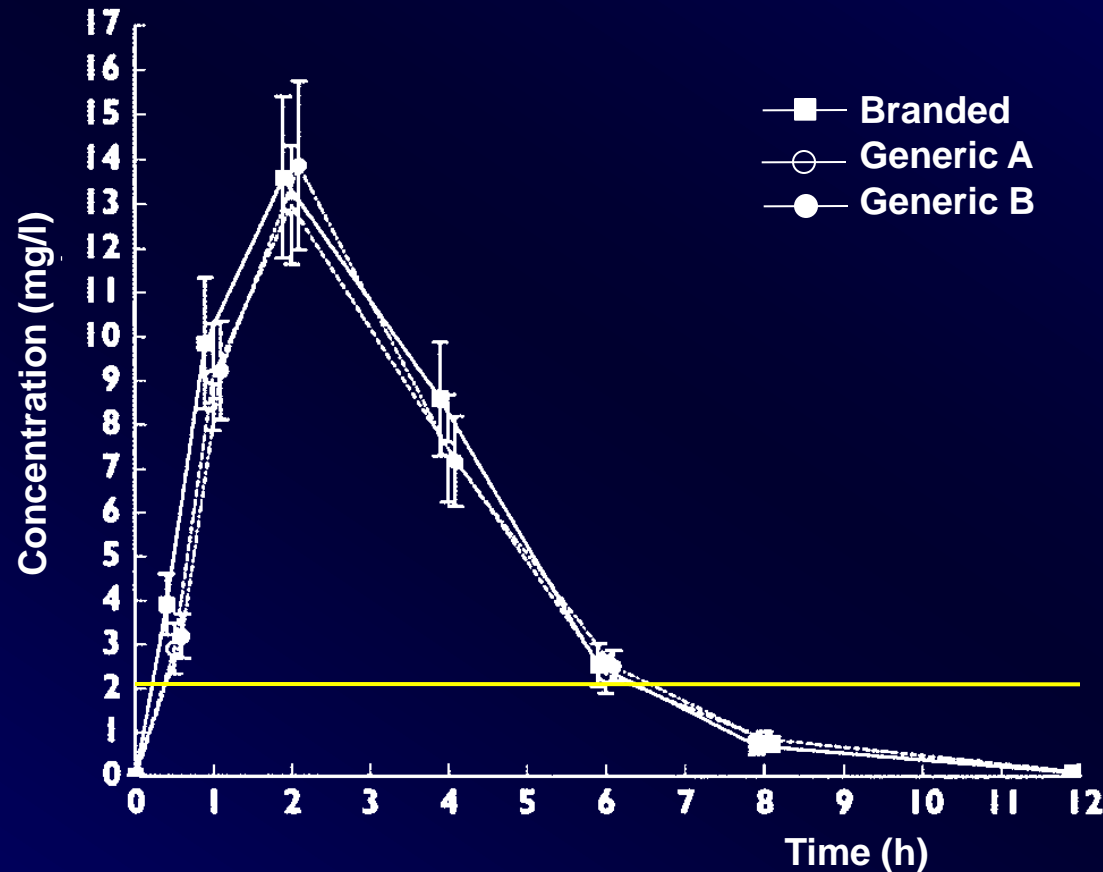
Confidence interval (90%) of amoxicillin means of AUC 0-12 h and C<sub>max</sub> ratios (generic/brand) were: 0.961 – 1.149 and 0.914 - 1.142, respectively, agreeing with the bioequivalence criteria established by the Brazilian National Health Surveillance Agency

**Conclusion:** BOTH FORMULATIONS WERE BIOEQUIVALENT BASED ON BOTH THE RATE AND EXTENT OF ABSORPTION

**Lack of pharmacokinetic bioequivalence  
between generic and branded amoxicillin  
formulations. A post-marketing clinical study  
on healthy volunteers**

**Del Tacca et al.,  
BJCP, 2009; 68: 34–42**

# Mean amoxicillin concentration-time profiles in plasma following the administration of branded or generic amoxicillin formulations to 24 healthy volunteers



# Studio comparativo di 65 prodotti generici di claritromicina

## Contenuto medio di principio attivo

### Prodotto brand

Provenienza	% contenuto dichiarato	
	250 mg	500 mg
Europa	(2) 97,2 – 97,6	(1) 98,4
America Latina		(1) 99,6

### Generici

Provenienza	% contenuto dichiarato	
	250 mg	500 mg
Europa	(9) 94,8 – 100,0	(12) 94,4 – 103,0
America Latina	(2) 95,2 – 103,2	(4) 94,6 – 102,0
Asia, Africa, Pacifico	(25) 94,8 – 107,6	(13) 94,2 – 101,0

( ) numero dei prodotti

# Generic versus non-generic formulation of extended-release clarithromycin in patients with community-acquired respiratory tract infections: a prospective, randomized, comparative, investigator-blind, multicentre study

Snyman JR, Schoeman HS, Grobusch MP, Henning M, Rabie W, Hira M, Parshotam K, Mithal Y, Singh S, Ramdas Z

*Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Pretoria, Pretoria, South Africa*

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** There is a general concern about the use of multisource (generic) antibacterials in the clinical setting with registration based solely on bioequivalence data. In order to address this concern, two modified-release formulations of clarithromycin were compared in patients with acute community-acquired respiratory tract infections.

**METHODS:** Patients presenting with tonsillopharyngitis, sinusitis or pneumonia were randomized to receive either of the test drugs provided they clinically qualified for empirical clarithromycin treatment. The study endpoints were clinical and bacteriological cure rates, tolerability and safety. The study was designed to test for non-inferiority with regard to cure rates.

**RESULTS:** The main outcome of this study was that both agents had similar clinical (non-inferior) and bacteriological cure rates and demonstrated no difference in tolerability in patients. The study also demonstrated the clinical efficacy of clarithromycin when used as empirical treatment in patients with respiratory tract infections in community practice (i.e. 95% clinical cure rates).

**CONCLUSION:** The clarithromycin extended-release multisource product does not differ significantly from the originator and the clinical cure rate of the generic formulation is non-inferior to that of the originator. The two formulations are tolerated similarly.

# **Farmaci generici iniettabili**

**Non sono richiesti studi di bioequivalenza!**

# **Antibiotici generici / equivalenti**

## **Requisiti fondamentali**

- **Perfetta corrispondenza nella potenza, e quindi nella quantità, del principio attivo**
- **Identiche caratteristiche di dissoluzione, biodisponibilità e dimensioni particelle**
- **Adeguate sterilità, assenza di contaminanti e sostanze allergizzanti**



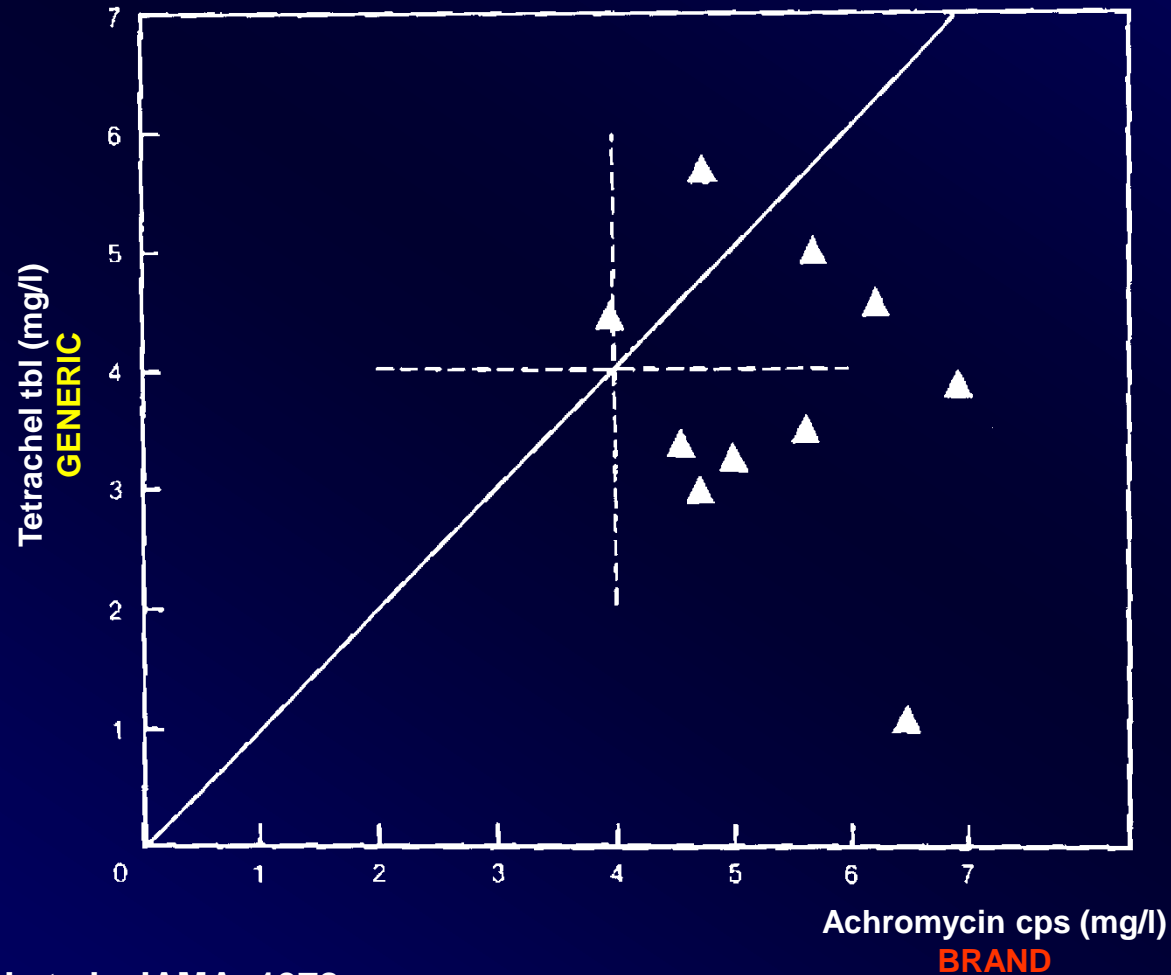
# **Antibiotici generici / equivalenti**

## **Requisiti fondamentali**

- **Perfetta corrispondenza nella potenza, e quindi nella quantità, del principio attivo**
- **Identiche caratteristiche di dissoluzione e biodisponibilità e dimensioni particelle**
- **Adeguate sterilità, assenza di contaminanti e sostanze allergizzanti**

# Tetracycline

Average plasma levels for pts treated with brand or generic product



Wood JH et al., JAMA, 1978

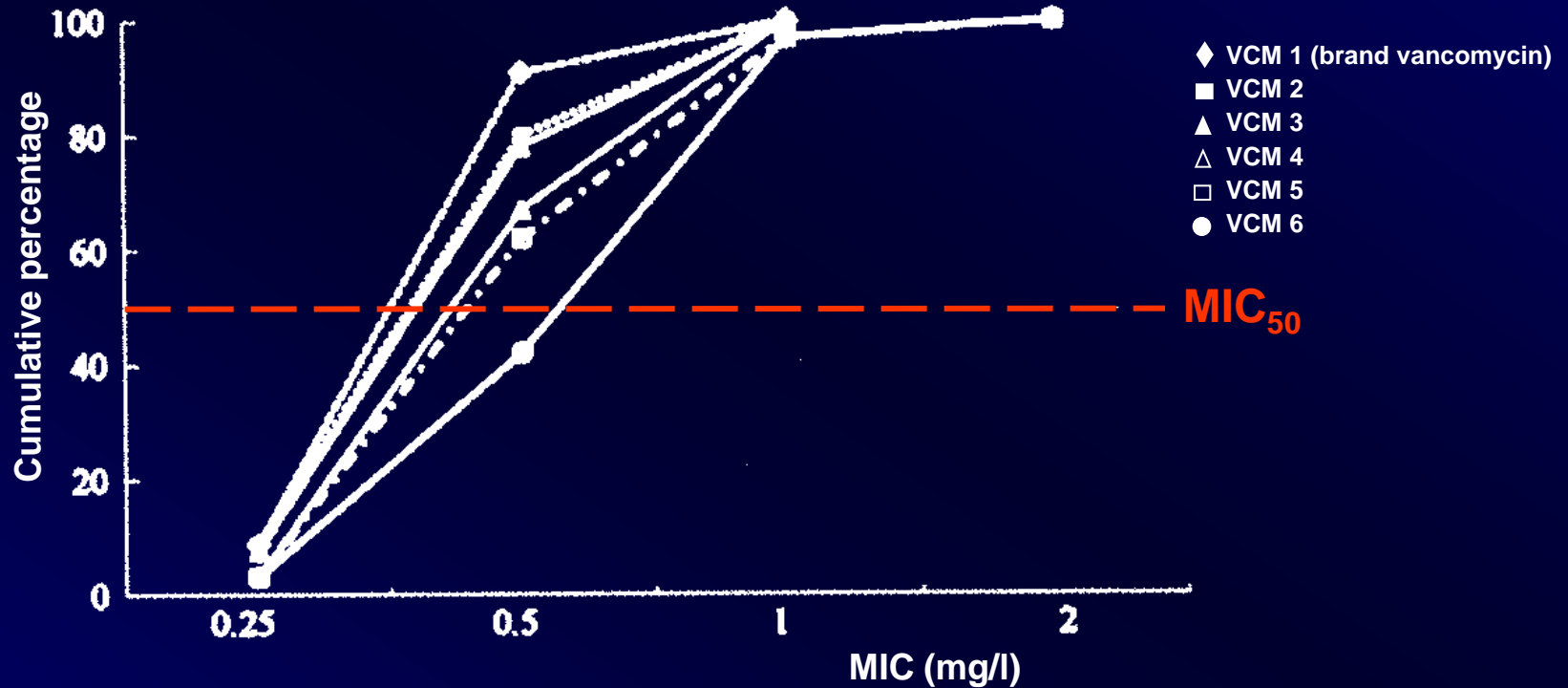
# Vancomycin 500 mg

## Comparison of potency equivalent among brand and generic products

Antibiotic	Potency equivalent (mg/vial)					Mean $\pm$ SD (n=10 vials)
	451 – 470	471 – 490	491 – 510	511 – 530	531 – 550	
<b>Brand product</b>						
VCM 1			2	2	6	528 $\pm$ 17
<b>Generic products</b>						
VCM 2			3	5	2	517 $\pm$ 13
VCM 3		2	8			496 $\pm$ 9
VCM 4		2	8			493 $\pm$ 10
VCM 5		3	7			485 $\pm$ 8
VCM 6	1	3	6			493 $\pm$ 17

# Vancomycin 500 mg

Susceptibility profile of 80 methicillin-resistant *S. aureus* isolates



# Teicoplanin 400 mg

Comparison of potency equivalent among brand and generic products

Antibiotic	Potency equivalent (mg/vial)					Mean HPLC (mg) content
	340 – 370	371 – 400	401 – 430	431 – 460	461 – 490	
<b>Brand product*</b>					2	465.15
<b>Generic products</b>						
Generic 1			1	1		425.15
Generic 2			1			421.4
Generic 3		1	1			395.85
Generic 4	1	1				366.9
Generic 5	1					342.2

\* Specific type HPLC (mg) content 437 - 483

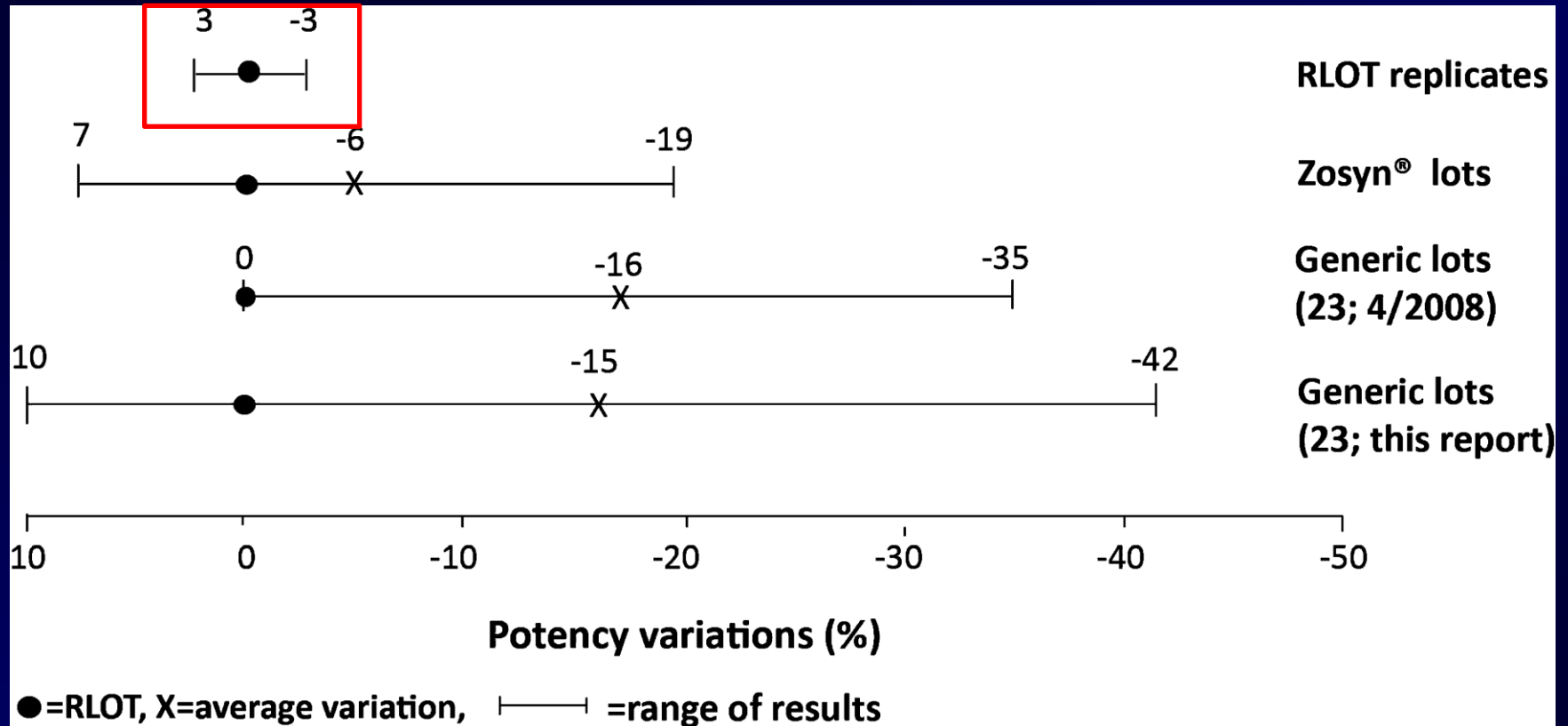
# Teicoplanin (400mgx2 day1, 400mg/die)

Fractional target attainment  $C_{\min} > 10 \text{ mg/L}$  (%)

Product	Treatment day		
	Day 4	Day 5	Day 6
Brand	60.3	73.3	78.7
Generic 1	43.7	59.0	68.5
Generic 2	30.0	45.0	53.9
Generic 3	9.3	13.8	25.1
Generic 4	7.1	14.7	20.1
Generic 5	5.5	11.9	14.2

# Piperacillin/tazobactam

## Extent of potency variations among 4 groups of i.v. lots



# Piperacillin/tazobactam

General products with > 20% loss in activity in comparison to branded formulation

Country of origin	% variation
Australia (India)	- 42
Brazil	- 26
	- 27
	- 27
China	- 23
Czech Republic (Italy)	- 21
	- 26
India	- 24
	- 26
Jordan	- 27
Philippines	- 21
	- 22
Portugal	- 35
Spain	- 23



# Potencies of 15 generic lots of piperacillin/tazobactam tested against a reference branded lot

Manufactured (lot no.)	Vial strenght	Contry of origin	Variation (%)
Orchid (B059003)	4.5gm	India	-10
Orchid (B059004)	4.5gm	India	-7
Orchid (B059005)	4.5gm	India	-2
Aurobindo (AZNPB9005)	4.5gm	Chile	<b>-22</b>
Libra (119092)	4.5gm	Chile	<b>-19</b>
Wockhardt (C026)	4.5gm	United Kingdom	-10
Wockhardt (C001)	2.25gm	United Kingdom	- 4
<b>Hospira</b> (B028009Z)	4.5gm	United Kingdom	<b>-17</b>
Hospira (B018003W)	2.25gm	United Kingdom	-7
<b>Sandoz</b> (AJ4598)	4.5gm	United Kingdom	<b>-23</b>
Sandoz (AJ4542)	2.25gm	United Kingdom	+ 3
Fresenius-Kabi (0005701)	4.5gm	Sweden	-16
Fresenius-Kabi (18C0617)	4.5gm	Sweden	-1
Stragen (1PT0803S)	2.25gm	Sweden	-6
Stragen (1PT0909S)	4.5gm	Sweden	-3

# More potency assay results for EX-USA generic piperacillin/tazobactam lots and initial meropenem generic lots marketed in the USA

*Jones RN, Sader HS, Watters AA, Moet GJ, Flamm RK, Farrell DJ*  
JMI Laboratories, North Liberty, Iowa, USA

## Conclusions

- Ex-USA generic piperacillin/tazobactam lots generally remain subpotent (- 10 to - 16%, assayed over three reports of 61 lots) compared to branded product (Zosyn<sup>®</sup>) using a simple, 4 organism reproducible in vitro assay
- Some generic antimicrobials continue to be variable and suboptimal in the inhibitory activity demonstrated by this assay method. **Hospitals in all parts of the world should be cautious of generic products until qualified by regulators and/or local microbiological/chemical testing**

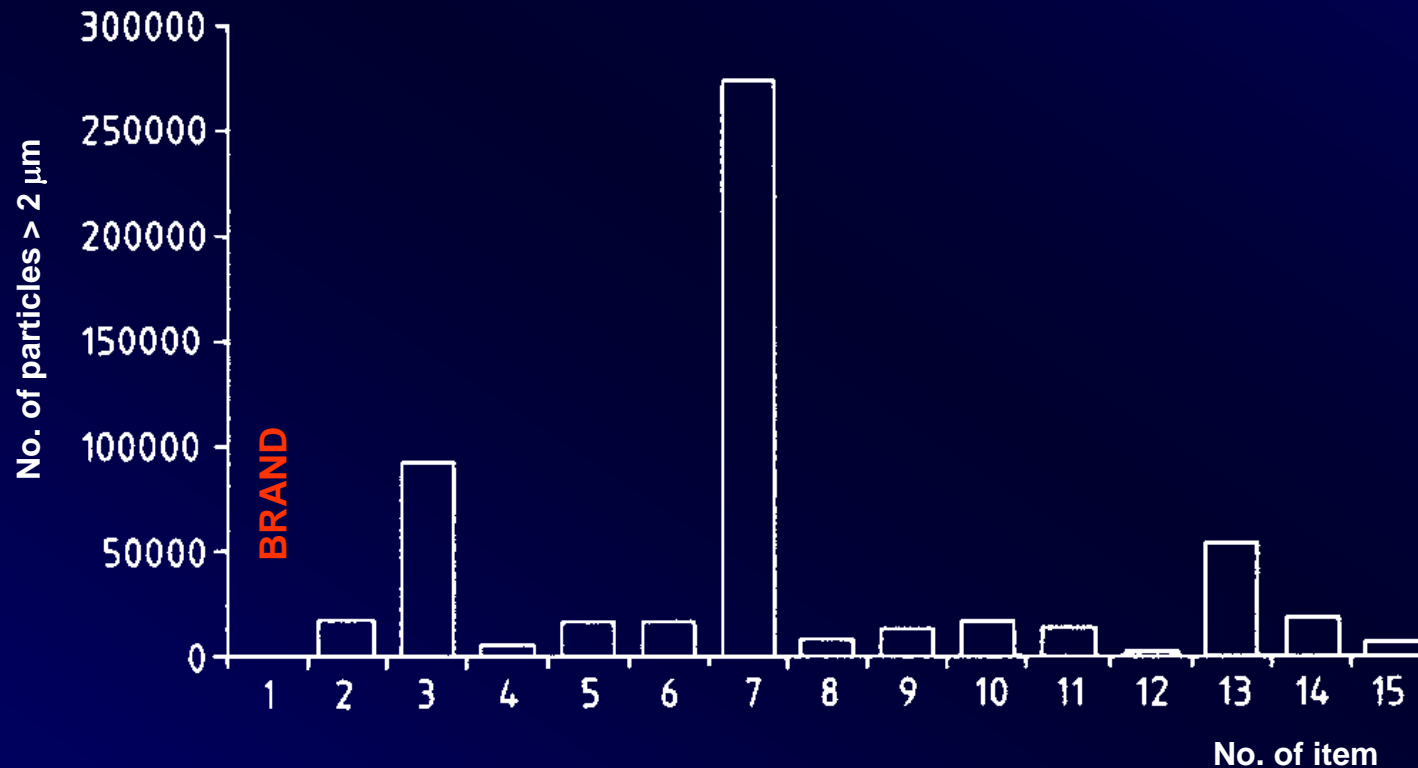
# Antibiotici generici / equivalenti

## Requisiti fondamentali

- Perfetta corrispondenza nella potenza, e quindi nella quantità, del principio attivo
- **Identiche caratteristiche di dissoluzione, biodisponibilità e dimensioni particelle**
- Adeguata sterilità, assenza di contaminanti e sostanze allergizzanti

# Cefotaxime

Number of particles  $\geq 2 \mu\text{m}^*$  in brand and 14 generic products



\* measured with optical particle counter

Wetterich U & Mutschler E, *Arzneim.- Forsch/Drug Res*, 1995

# Piperacillina- Tazobactam

## Formazione di particolato

- Nel 2006 l'azienda produttrice ha notato che, utilizzando i diluenti disponibili in commercio, che presentavano una grande variabilità sia in termini di pH che di contenuto di Zn, si poteva verificare la possibile formazione di particolato, cioè di particelle solide sub-visibili, oltre i limiti ammessi dalla Farmacopea Europea e USA.
- La specialità medicinale è stata riformulata aggiungendo **l'EDTA** e **l'acido citrico** in modo da ridurre tale rischio e rendendo inoltre l'antibiotico compatibile anche con soluzioni complesse (come il Ringer lattato) e con gli aminoglicosidi.
- I prodotti generici di questo antibiotico commercializzati anche recentemente in Italia, non contengono tali eccipienti.

# Studio comparativo di 65 prodotti generici di claritromicina

## Contenuto di impurità

### Prodotto brand

Provenienza	% Impurità totali	
	250 mg	500 mg
Europa	1,46 – 1,61	1,63
America Latina		1,76

### Generici

Provenienza	% Impurità totali	
	250 mg	500 mg
Europa	1,3 – 3,7*	0,9 – 3,8**
America Latina	2,89 – 3,0	1,6 – 3,1***
Asia, Africa, Pacifico	1,2 – 5,1*	1,25 – 9,8*

\* ~ 60% prodotti hanno una quantità di impurità > del 2%; \*\* 25% prodotti hanno una quantità di impurità > del 2%; \*\*\* 50% prodotti hanno una quantità di impurità > del 2%

# Ranbaxy Laboratories

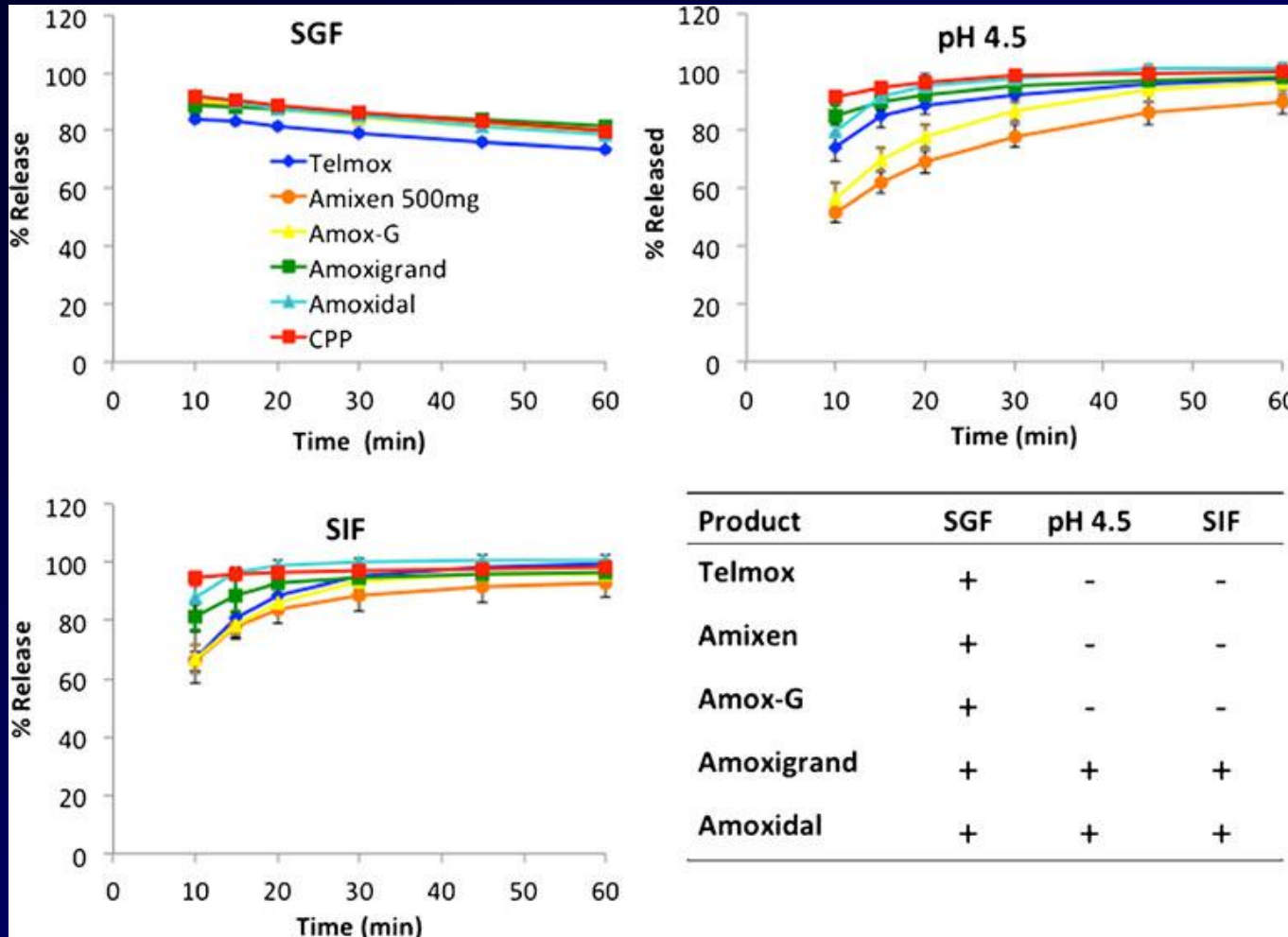
Nell'anno fiscale 2008, l'FDA ha effettuato 2.221 ispezioni, che hanno portato alla **revoca di 25 generici** prodotti dalla Ranbaxy Laboratories, India, uno dei maggiori produttori di generici al mondo.

Le violazioni più importanti riscontrate sono state:

- ***errori nel packaging***
- ***errori nei test di stabilità***
- ***inadeguata pulizia degli impianti di sintesi***

# Amoxicillin

## Dissolution behaviour of brand (CPP) and generic products marketed in Argentina

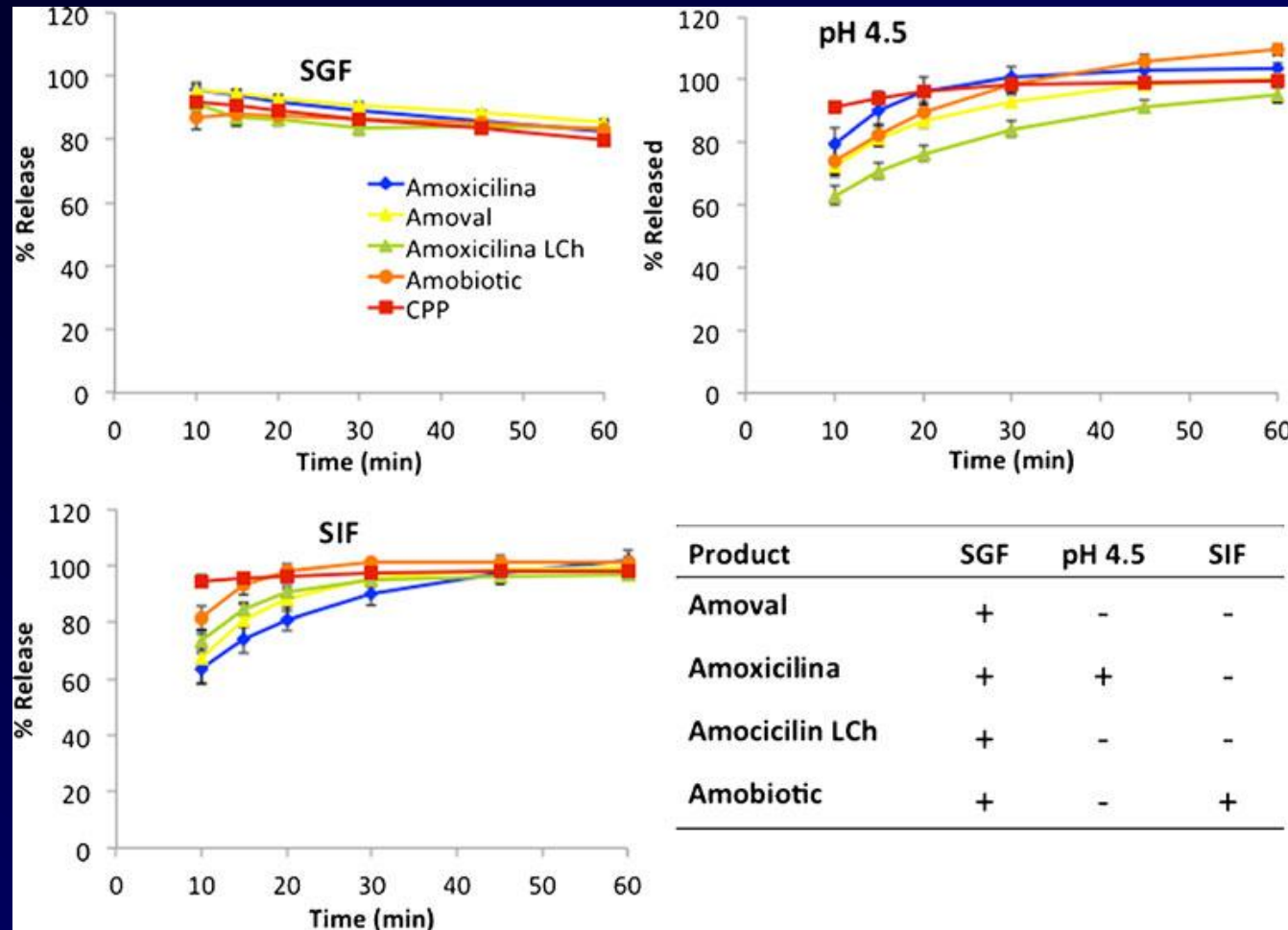


SGF = Simulated Gastric Fluid; SIF = Simulated Intestinal Fluid;  
 + = similarity; - = lack of similarity



# Amoxicillin

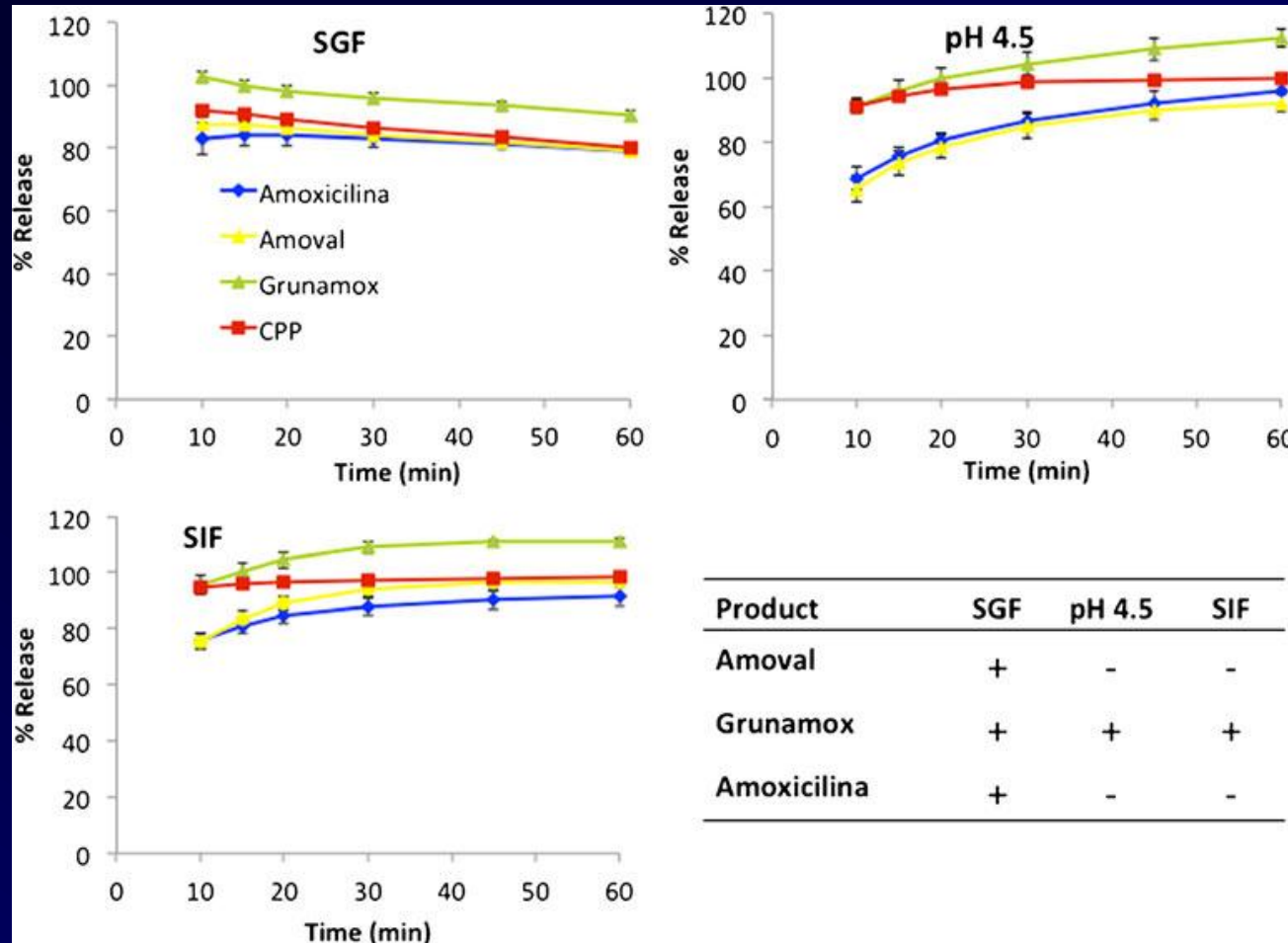
## Dissolution behaviour of brand (CPP) and generic products marketed in Chile



SGF = Simulated Gastric Fluid; SIF = Simulated Intestinal Fluid;  
+ = similarity; - = lack of similarity

# Amoxicillin

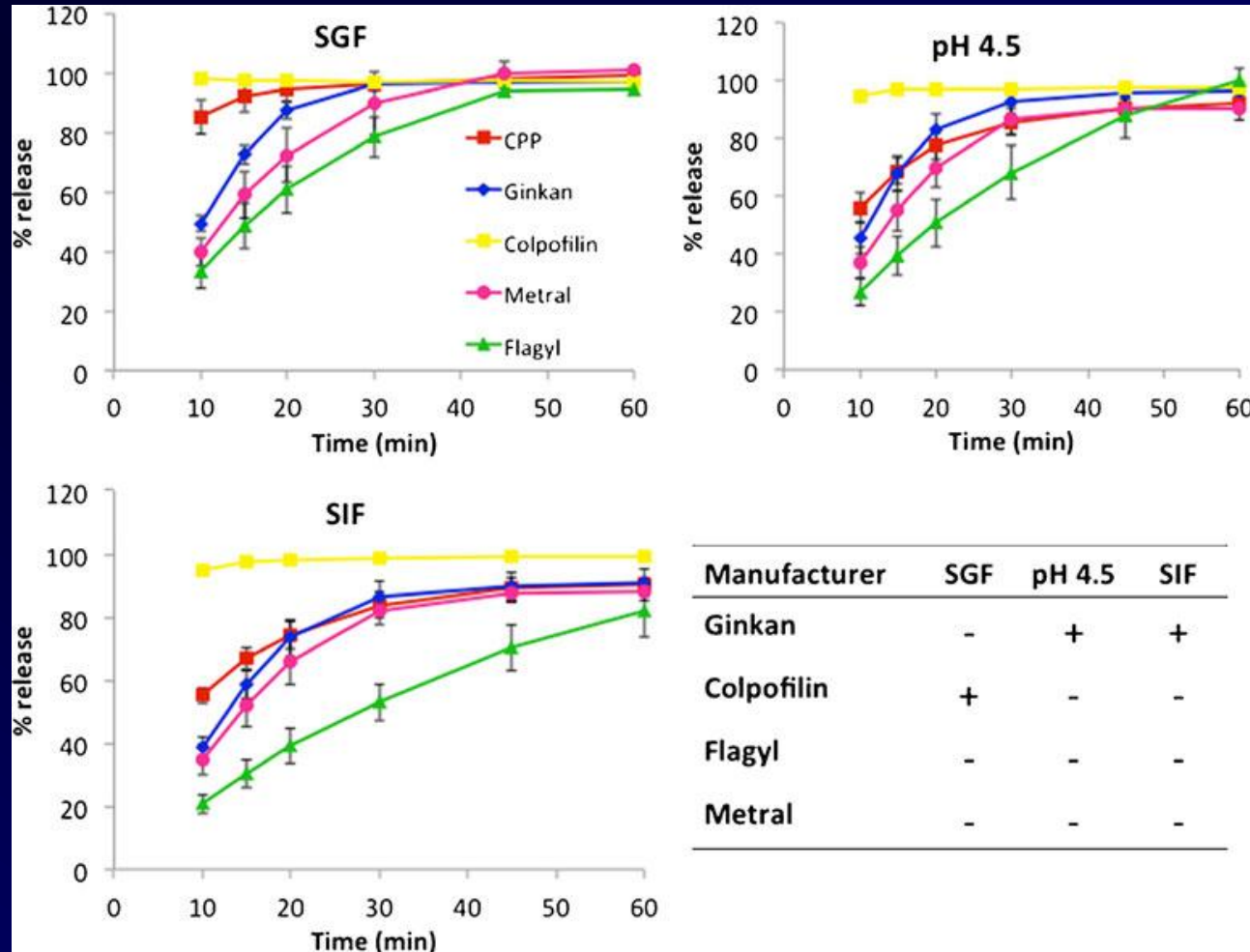
## Dissolution behaviour of brand (CPP) and generic products marketed in Peru



SGF = Simulated Gastric Fluid; SIF = Simulated Intestinal Fluid;  
+ = similarity; - = lack of similarity

# Metronidazole

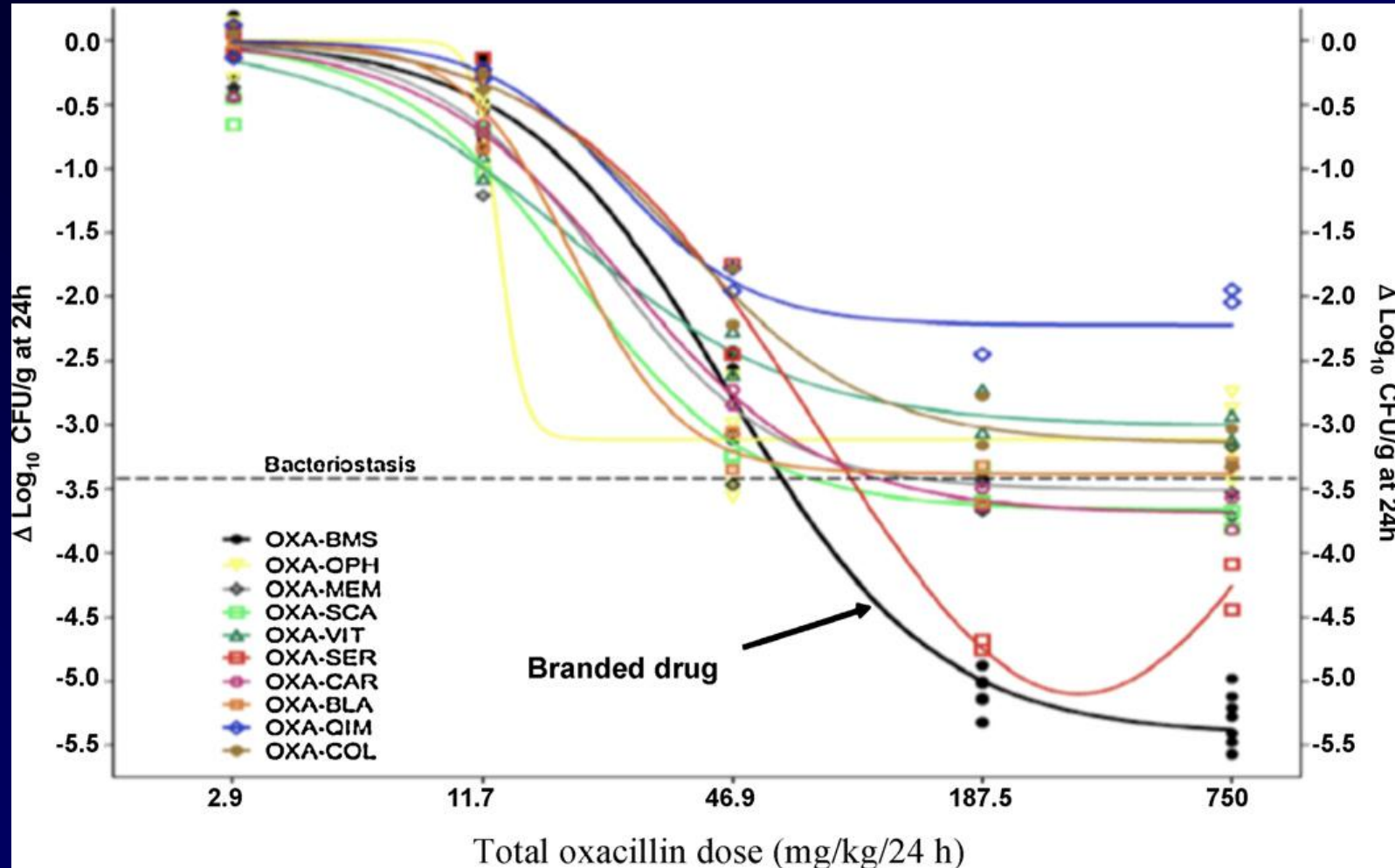
## Dissolution behaviour of brand (CPP) and generic products marketed in Argentina



SGF = Simulated Gastric Fluid; SIF = Simulated Intestinal Fluid;  
 + = similarity; - = lack of similarity

# Oxacillin

Dose/response relationship for brand and generic drugs in a model of thigh infection in neutropenic mice



# **Generic vancomycin products fail *in vivo* despite being pharmaceutical equivalents of the innovator**

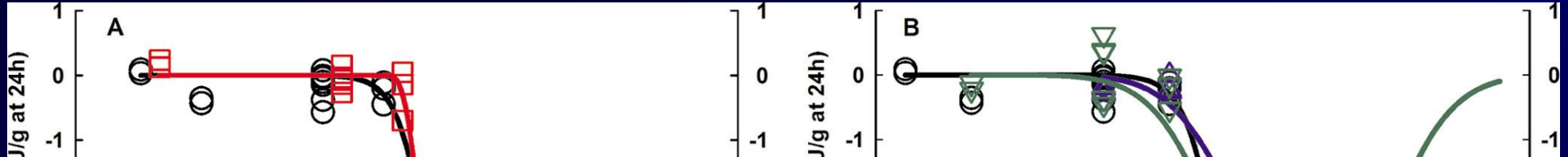
*Omar Vesga, Maria Agudelo, Beatriz E. Salazar, Carlos A. Rodriguez, and Andres F. Zuluaga*

**Except for one product exhibiting slightly greater concentration, vancomycin generics were undistinguishable from the innovator based on concentration and potency, protein binding, in vitro antibacterial effect determined by minimal inhibitory or bactericidal concentrations and serum pharmacokinetics.**

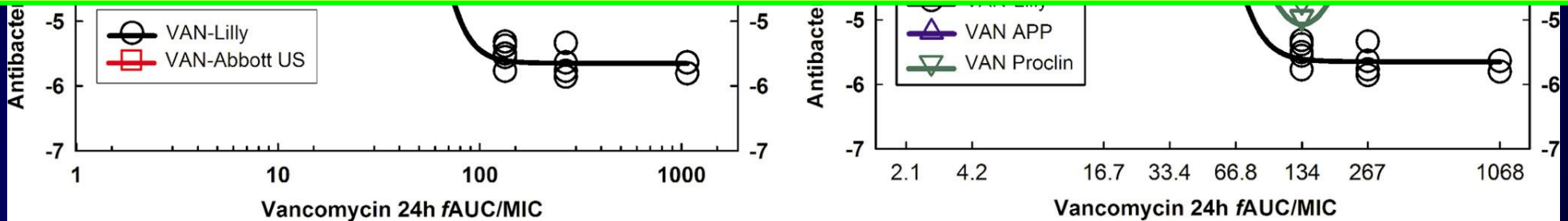
*Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010, Vol. 54, No. 8, p. 3271–3279*

# Vancomycin

*In vivo* efficacy against *S. aureus* GRP-0057\*



**Despite such similarities, all generic products failed *in vivo* to kill *S. aureus***

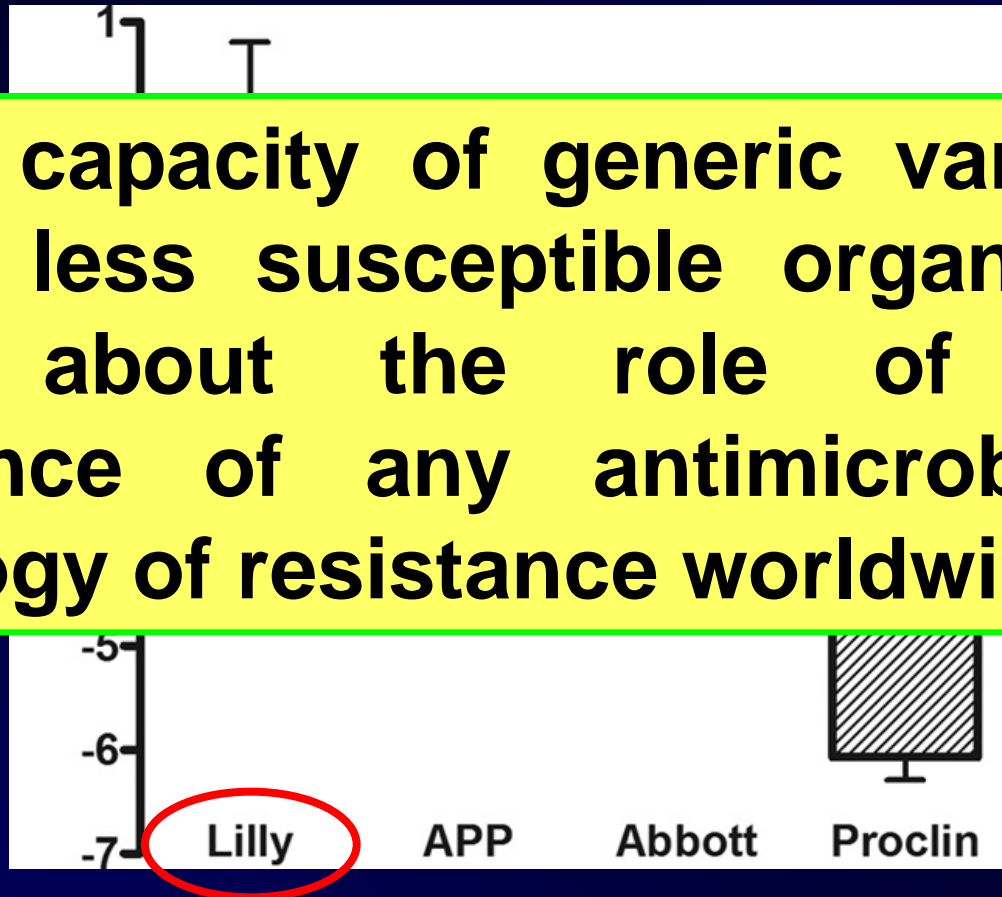


\*  $4.30 \pm 0.05 \log_{10}$  CFU per thigh

# Vancomycin

Overall changes in the intensity of the effect (IE)  
after exposure

The great capacity of generic vancomycin to select for less susceptible organisms raises concerns about the role of therapeutic inequivalence of any antimicrobial on the epidemiology of resistance worldwide



# Cefuroxime

Prophylaxis with brand versus generic drugs, incidence of postoperative infections after coronary surgery

Postoperative infections	Branded CFX ( <i>n</i> =313)		Generic CFX ( <i>n</i> =305)		<i>p</i> value
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Surgical site infections	6	1.9	31	10.1	< 0.0001
Bacteremia	2	0.6	8	2.6	0.10
Septic shock	0	0	6	2.0	0.04
Total postoperative infections	8	2.5	39	12.8	< 0.001

$p < 0.05$  statistically significant

Mastoraki E et al., J Infect, 2008



**The marketing authorization of generic antibiotic drugs is given for all indications of branded drugs, whereas the post-marketing authorization follow-up of a marketed before the early 2000s was most often minimal**

***Gauzit R & Lakdhari M***

**Medicine et maladies Infectieuses, 2012**

# **Generic antibiotic drugs: is effectiveness guaranteed?**

**Very little clinical data (efficacy and tolerability) have been published**

***Gauzit R & Lakdhari M***

**Medicine et maladies Infectieuses, 2012**

# DECRETO-LEGGE 24 gennaio 2012, n. 1

## Capo III

### Servizi professionali

#### Art. 11

Potenziamento del servizio di distribuzione farmaceutica, accesso alla titolarità delle farmacie e modifica della disciplina della somministrazione dei farmaci

.....

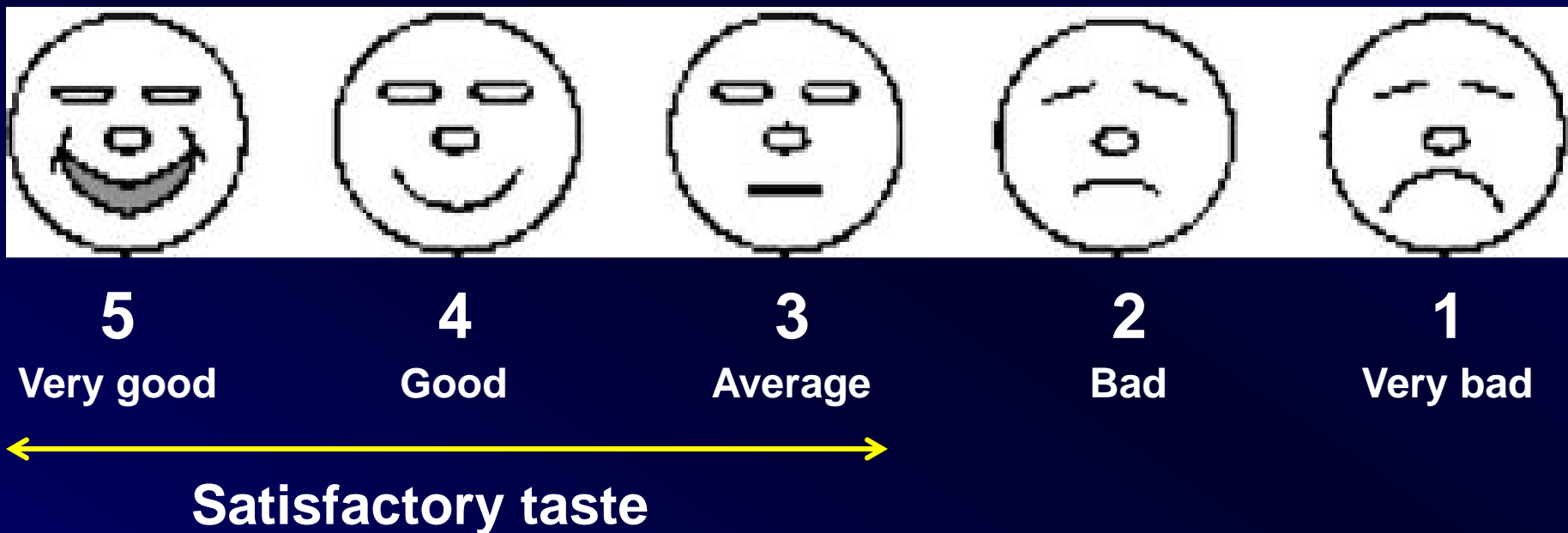
9. Il medico, nel prescrivere un farmaco, è tenuto, sulla base della sua specifica competenza professionale, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario uguali. **Il medico aggiunge ad ogni prescrizione di farmaco le seguenti parole: “sostituibile con equivalente generico”, ovvero, “non sostituibile”,** nei casi in cui sussistano specifiche motivazioni cliniche contrarie. Il farmacista, qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilità del farmaco prescritto, è tenuto a fornire il medicinale equivalente generico avente il prezzo più basso, salvo diversa richiesta del cliente. ....

# **Antibioticoterapia orale**

**Palatabilità ed accettazione da parte del paziente sono requisiti fondamentali per il raggiungimento ed il mantenimento di concentrazioni terapeutiche.**

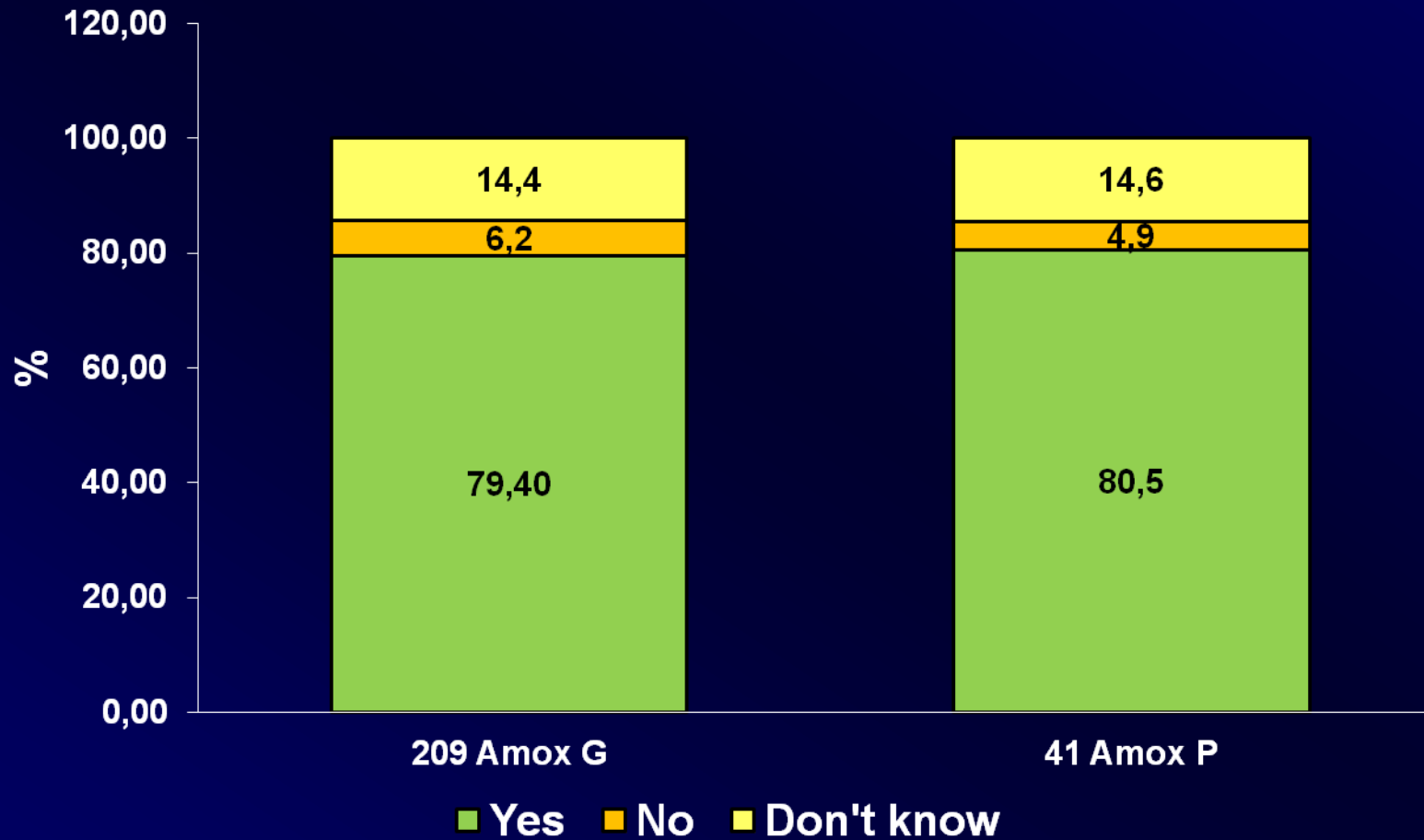
# Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to 952 pediatric outpatients

Five-face rating scale and two-group score (satisfactory vs. unsatisfactory taste)



# AMOX G vs AMOX P

Parents' opinion of a new treatment course with the same antibiotic ( $n = 250$ )



# Amox G and P scores (I)

(n = 253)

		Amox G	Amox P	P
		n = 211	n = 42	
Five-face scores % [95% CI]	Very good	19.9 [14.9; 26.1]	9.5 [3.1; 23.6]	0.5
	Good	29.9 [23.9; 36.6]	28.6 [16.2; 44.8]	
	Average	22.7 [17.4; 29.1]	26.2 [14.4; 42.3]	
	Bad	16.1 [11.6; 21.9]	21.4 [10.8; 37.2]	
	Very bad	11.4 [7.6; 16.6]	14.3 [5.9; 29.2]	
Mean score	Mean ± SD	3.3 ± 1.3	2.97 ± 1.2	0.12
	Median	3	3	

# Amoxicillin-clavulanate

## Taste scores

	Generic (no. 214)	Brand (no. 122)	<i>P</i>
Mean score (mean $\pm$ SD)	2.98 $\pm$ 1.3	3.3 $\pm$ 1.2	0.02
Median	3	3.5	
Two-group score (%)	65	77.9	0.01
MIN	20	-	
MAX	73.2	-	



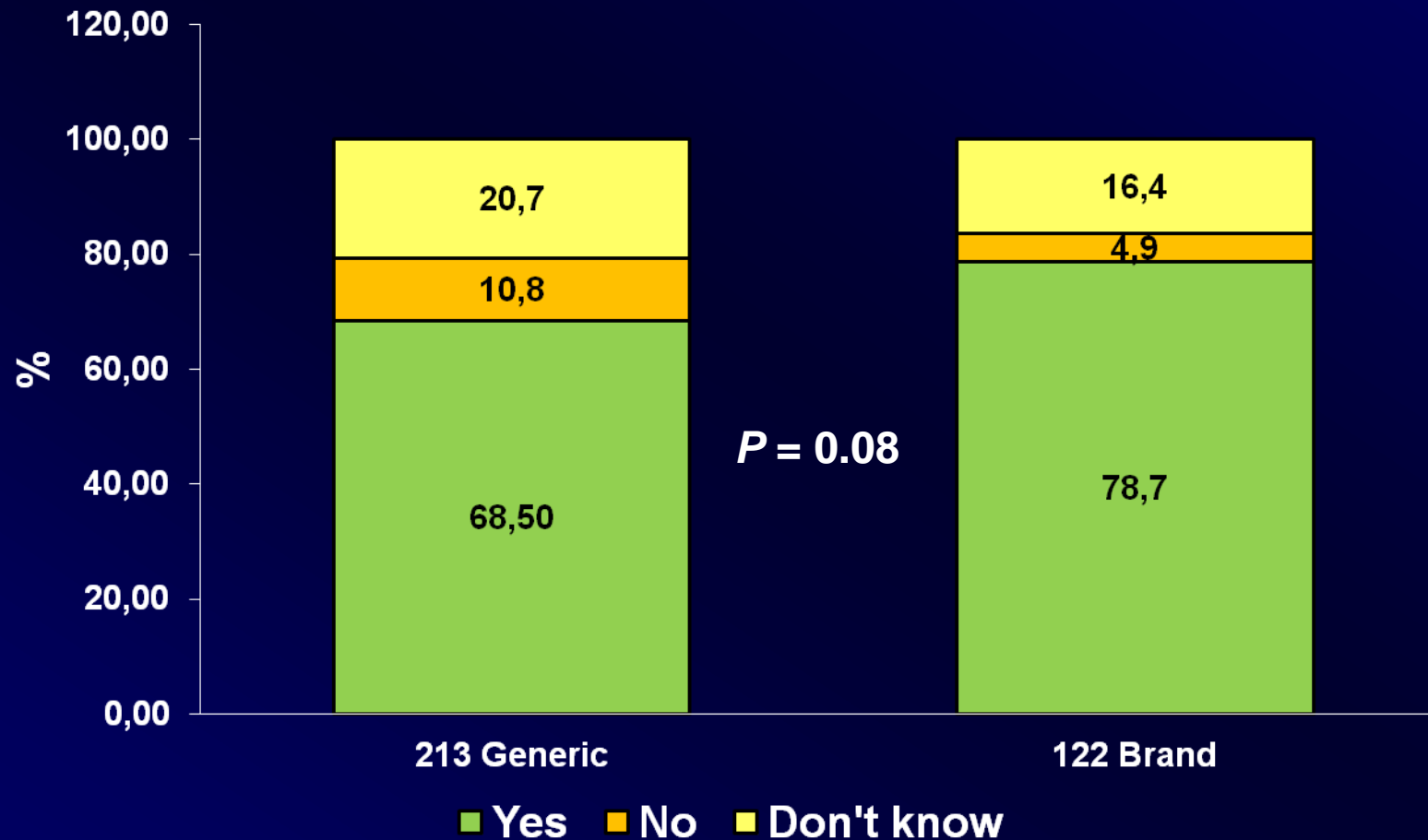
# Amoxicillin-clavulanate generic products

## Taste scores

Product (no.)	Two-group score (%)
A (62)	69.4
B (56)	73.2
C (29)	65.5
D (15)	20
E (9)	55.6
F (8)	50
G (3)	66.7
H (2)	50

# Amoxicillin-clavulanate in pediatric patients

Parents' opinion of a new treatment course with the same antibiotic ( $n = 335$ )



# Amoxicillin-clavulanate in pediatric patients

## Acceptability and compliance

Antibiotic	No. of cases	% treatments with acceptability $\geq$ 80%	% treatments with compliance $\geq$ 80%
Brand	156	65.4	81.5
Generic (6)	409	60.9	84.6
Merck <sup>®</sup>	125	64.8	86.4
Biogran <sup>®</sup>	111	66.7	87.4
Sandoz <sup>®</sup>	62	69.4	93.5
EG <sup>®</sup>	14	21.4	71.4
Ratiopharm <sup>®</sup>	20	20.0	55.0
Teva <sup>®</sup>	30	43.3	73.3



Disponible en ligne sur  
SciVerse ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com

Médecine et  
maladies infectieuses

Médecine et maladies infectieuses xxx (2012) xxx–xxx

General review

## Generic antibiotic drugs: Is effectiveness guaranteed?

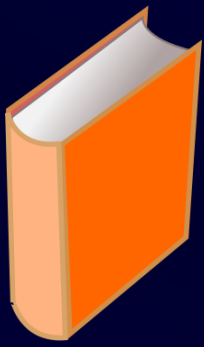
*Génériques d'antibiotiques : quelle garantie d'efficacité ?*

R. Gauzit \*, M. Lakdhari

*Unité de réanimation, Hôtel Dieu, place du Parvis-de-Notre-Dame, 75781 Paris cedex 04, France*

Received 3 October 2011; accepted 11 October 2011

- There are arguments suggesting all generic antibiotic drugs do not present the full reliability needed to claim therapeutic equivalence with branded drugs
- There are differences at all levels: drug components, levels of impurity, pharmacokinetics, PK/PD relationship, in vitro effectiveness, therapeutic effectiveness in experimental models, etc.
- Even if most of this information needs to be verified, it seems necessary to review regulations for marketing authorization of generic antibiotic drugs



# L'Orange Book (I)

- **Identifica prodotti farmaceutici approvati sotto il profilo di sicurezza ed efficacia dall'FDA sulla base del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. L'inclusione dei prodotti nella Lista è indipendente da ogni azione regolatoria amministrativa e/o legale, per le quali ogni singolo Stato è autonomo.**
- **La lista contiene valutazioni di equivalenza terapeutica per farmaci prodotti da diversi produttori. Queste valutazioni sono elaborate per fornire una pubblica informazione e assistere le agenzie sanitarie statali, le commissioni terapeutiche, i prescrittori ed i farmacisti nell'ottica di una scelta informata dei farmaci ed una politica di contenimento della spesa sanitaria.**



# L'Orange Book (II)

- **La nascita di questo documento si deve al fatto che molti Stati, sul finire degli anni 70, facevano richiesta a FDA di un elenco di farmaci in cui operare delle sostituzioni, sempre al fine del contenimento dei costi. Nel Gennaio 1979 viene rilasciato per la prima volta la Lista che, aggiornata di anno in anno, dal 1984 recepisce le indicazioni a proposito di bioequivalenza dei farmaci generici, contenute nel Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act.**
- **La Lista è composta da quattro parti:**
  - **farmaci approvati per la prescrizione con valutazione di equivalenza terapeutica**
  - **farmaci OTC (*Over The Counter*) approvati**
  - **farmaci approvati a cura del Center for Biologics Evaluation and Research**
  - **farmaci non commercializzati o ritirati dal commercio.**

# Conclusioni

- Un dovere istituzionale sarebbe mettere a disposizione di tutti gli attori di un sistema che eroga servizi sanitari, **le migliori evidenze disponibili e fornire delle raccomandazioni utili a prescrivere in maniera sicura, adeguata e corretta**
- Gli enti erogatori di servizi (Stato, Regioni, ASL) possono emanare delle disposizioni vincolanti e, se serve, restrittive, in termini di prescrizioni e sostituzioni; tuttavia queste dovrebbero nascere **dalla condivisione degli operatori che effettueranno ed eseguiranno quelle prescrizioni e, non ultimo, dalle necessità dei pazienti**