



I farmaci generici in HIV: luci ed ombre

Jelena Ivanovic

Ferrara, 18 giugno 2014



*Agenzia Italiana del Farmaco*  
AIFA

# Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

<b>Interessi nell'industria farmaceutica</b>	<b>NO</b>	<b>Attualmente</b>	<b>Precedenti 2 anni</b>	<b>Da oltre 2 a 5 anni precedenti</b>	<b>Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)</b>
<b>Interessi diretti:</b>					
Impiego in una società	X				
Consulenza per una società	X				
Interessi finanziari	X				
Titolarità di un brevetto	X				
<b>Interessi indiretti:</b>					
Sperimentatore principale	X				
Sperimentatore	X				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X				
Corsi ECM	X				

\* **Jelena Ivanovic**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

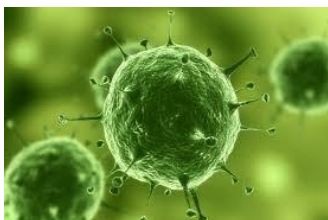
N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

# Argomenti:



1. Le caratteristiche della cART
2. I medicinali generici
3. L'impegno delle Autorità Regolatorie: alti standard regolatori
  - ✓ Bioequivalenza
4. Innovazione normativa-scienza
  - ✓ Nuovi disegni degli studi di bioequivalenza per i farmaci con alta variabilità *intra* ed *inter* individuale
  - ✓ Studi di sostituzione generica nel post-marketing
5. Introduzione dei farmaci generici nell'ambito della cura dell'HIV.





## Le caratteristiche della cART

- Ad oggi, la cART si prospetta come una terapia di lungo termine e al momento non ne è ipotizzabile un'interruzione.
- Il fallimento virologico porta progressivamente a regimi di combinazione più onerosi per il paziente e più costosi per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN).
- La disponibilità di co-formulazioni (Fixed Dose Combinations, FDC) ha contribuito a favorire l'aderenza del paziente, ridurre l'insorgenza del fallimento terapeutico e a facilitare la gestione quotidiana del trattamento nella maggior parte dei pazienti trattati.

**ONE ARV  
PILL A DAY**

Fixed Dose Combination ARV



3 ARV pills in 1.  
Taken once a day.



*Agenzia Italiana del Farmaco*  
**AIFA**



Nei 30 anni dalla scoperta del virus HIV, circa trenta farmaci sono stati approvati per il trattamento dell'infezione da HIV, e grazie all'ART le prospettive, l'aspettativa e la qualità di vita per i pazienti affetti da HIV sono notevolmente migliorati . Dal 1995 i tassi di mortalità per l'AIDS sono diminuiti del 83% e la riduzione del *pill burden* da 20 a 1 cp/die.

First science, then cost-economy.

**Always!**



EUROPEAN  
COMMISSION

Brussels, 14.3.2014  
SWD(2014) 106 final

COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT

Action Plan on HIV/AIDS in the EU and neighbouring countries:  
2014-2016

Il piano si focalizza  
sulle:  
azioni necessarie per  
prevenire  
comportamenti a  
rischio e favorire una  
diagnosi precoce,  
soprattutto tra ai  
gruppi di popolazione  
a rischio.

Contrariamente a quanto osservato globalmente, **in Europa il numero di nuove diagnosi di HIV è in continuo aumento** e, nel solo 2012, sono stati diagnosticati 131 mila nuovi casi di infezione tra Europa e Asia Centrale, con **un incremento dell'8% rispetto all'anno precedente**.

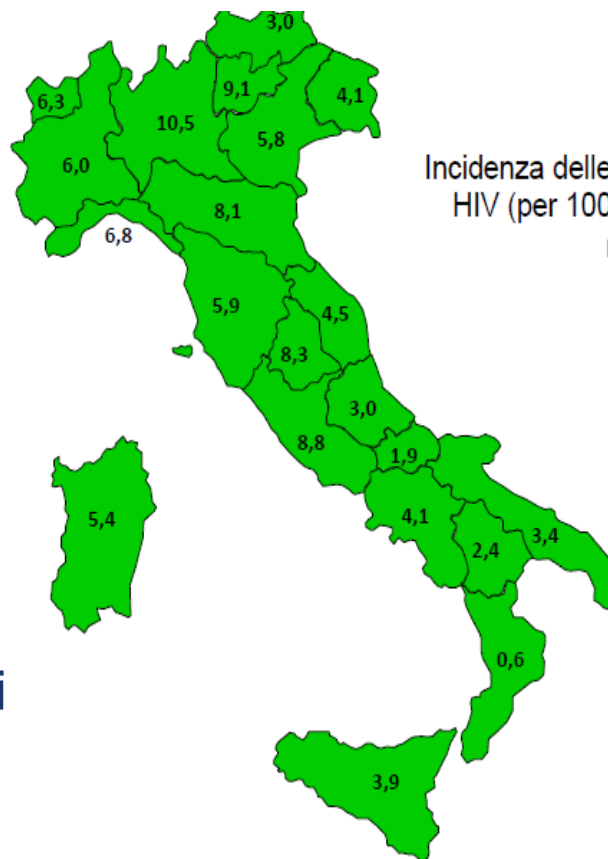


# Incidenza delle nuove diagnosi

I dati riferiti da sistema di sorveglianza Iss indicano che nel 2012 sono stati diagnosticati 6,5 nuovi casi di HIV positività ogni 100 mila residenti.

L'incidenza più bassa è stata registrata in Calabria e quella più alta in Lombardia.

Più della metà delle nuove diagnosi sono state registrate in Lombardia (27,6%), Lazio (14,5%) ed Emilia Romagna (10,4%).



Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (per 100.000 residenti) per regione di residenza (2012)

# cART Costs & cost-efficacy analysis of 2014

Initial regimen	Baseline scenario			Relative C/E
	Cost <sup>a</sup> (Euros)	Efficacy	C/E <sup>b</sup>	
TDF/FTC/EFV (PR)	6,650	0.80	8,280	1.097
ABC/3TC + EFV (AR)	5,133	0.68	7,546	1.000
TDF/FTC/RPV (PR)	6,892	0.84	8,161	1.082
TDF/FTC + NVP (AR)	6,567	0.73	8,972	1.189
TDF/FTC + ATV/r (PR)	9,540	0.79	12,003	1.591
TDF/FTC + DRV/r (PR)	9,499	0.83	11,421	1.514
TDF/FTC + LPV/r (AR)	8,887	0.75	11,907	1.578
ABC/3TC + ATV/r (PR)	8,108	0.66	12,322	1.633
ABC/3TC + DRV/r (AR)	8,193	0.85	9,639	1.277
ABC/3TC + LPV/r (AR)	7,654	0.66	11,561	1.532
TDF/FTC + RAL (PR)	11,949	0.87	13,802	1.829
ABC/3TC + RAL (PR)	10,646	0.87	12,295	1.629
TDF/FTC/EVG/COBI (PR)	9,227	0.89	10,416	1.380

- Limitations:**
- Newer studies report higher efficacy rates (lower poor prognosis pts).
  - Most ABC studies did not include HLA-B\*5701 screening.
  - Patients recruited in studies do not necessarily match real patients.
  - Real prices differ significantly (very significantly)!!.



# Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents (DHHS)

- Nel febbraio 2013 le Linee guida statunitensi per l'uso di agenti antiretrovirali nei pazienti infettati da HIV-1 hanno per la prima volta aggiunto una **sezione relativa ai costi correlati al trattamento antiretrovirale**.
- Questa nuova sezione sul costo-beneficio tiene conto della disponibilità di farmaci antiretrovirali generici e fornisce una panoramica sui costi della terapia, poiché anche questo aspetto può influenzare l'aderenza al trattamento in USA.
- La sezione, inoltre **esamina le strategie per contenere i costi del trattamento senza comprometterne l'efficacia**.



# I nuovi approcci finalizzati all'ottimizzazione del trattamento per infezione da HIV

includono strategie che hanno come obiettivo l'impiego di nuove tecnologie, rendendo disponibili nuove formulazioni non alterando il profilo di efficacia del trattamento:

## Approaches to HIV Treatment Optimization

### RIFORMULAZIONE

per aumentare le concentrazioni intra/extra cellulare del principio attivo utilizzando speciali tecnologie produttive o particolari eccipienti

RIDUZIONE DELLA DOSE – esempio lo studio ENCORE1

PROCESSI CHIMICI  
ottimizzazione del processo di produzione per renderlo più efficiente e meno costoso

Adapted from: Clayden P. Retrofitting for purpose: treatment optimization. In: Clayden P, Harrington M, Swan T, et al.; i-Base/Treatment Action Group. **2013 pipeline report**. New York: Treatment Action Group; 2013.

Lo studio ENCORE1 ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di una ridotta dose di efavirenz rispetto ad una dose standard in combinazione con tenofovir ed emtricitabina come trattamento di prima linea per l'infezione da HIV.

## THE LANCET

The Lancet, Volume 383, Issue 9927, Pages 1474 - 1482, 26 April 2014

### **Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial**

ENCORE1 Study Group<sup>†</sup>

#### **Interpretation**

Our findings suggest that a reduced dose of 400 mg efavirenz is non-inferior to the standard dose of 600 mg, when combined with tenofovir and emtricitabine during 48 weeks in ART-naive adults with HIV-1 infection. Adverse events related to the study drug were more frequent with 600 mg efavirenz than with 400 mg. Lower dose efavirenz should be recommended as part of routine care.

	Method	Project outcome	Present (expected) cost per patient per year*	3 year market impact (millions)†
Tenofovir	Process chemistry and dose reduction	API from \$550 to \$400; technology identified for dose reduction	\$87 (\$63)	\$357‡
Zidovudine	Dose optimisation	Dose from 600 mg to 400 mg	\$89 (\$60)	\$282-351
Stavudine	Dose optimisation and comparison with tenofovir	Compare 20 mg stavudine with tenofovir for efficacy and tolerability	\$25 (\$25)	NA§
Efavirenz	Reformulation and dose optimisation	Dose from 600 mg to 300 mg¶	\$63 (\$31)	\$349-505
Lopinavir plus ritonavir	Dose adjustment	Dose from 800 mg to 665 mg for present formulation	\$440 (\$365)	\$71
Atazanavir plus ritonavir	Process chemistry and reformulation	API from \$1800 to \$1000; dose to 200 mg plus 100 mg	\$355 (\$125)	\$107-282
Darunavir plus ritonavir	Process chemistry, dose optimisation, and reformulation	API reduced from more than \$2000 to \$1000; dose optimised to 400 mg plus 50 mg; potential for reformulation assessed	\$835 (\$335)	NA
Rilpivirine	Depot injection product development	Monthly depot injection (less than \$15)	-- (\$15)	Would replace efavirenz (\$30-45 per patient per year)
GSK-572	Product development support	Monthly depot injection (less than \$25)	-- (\$25)	Could replace efavirenz or tenofovir (\$30-75 per patient per year)
CMX-157	Product development	One daily, weekly, or monthly dose (less than \$20)	-- (\$20)	Would replace tenofovir (\$65-75 per patient per year)
Elvucitabire	Product development	Weekly or monthly dose (less than \$15 per patient per year)	-- (\$10)	Would replace lamivudine (\$27 per patient per year)

API=active pharmaceutical ingredient. NA=not applicable. \*Clinton Health Access Initiative 2010 ceiling price in US\$ (unpublished). †Based on internal market forecasts for years 2012-14. ‡Benefit from process chemistry improvements only potential 3-year benefit from reformulation additional \$80 million to \$300 million. §Benefit would be ability to shift to stavudine (\$25 per patient per year) from tenofovir (\$65-75 per patient per year). ¶Efavirenz dose optimisation is expected to support a dose reduction from 600 mg to 400 mg. efavirenz reformulation is also expected to support a dose reduction from 600 mg to 400 mg. The dose reductions would not be additive, and the combination would be about 300 mg per day. ||Benefit would be ability to shift from lopinavir plus ritonavir to darunavir plus ritonavir in a cost-neutral manner.

**Table 1: Prioritised project portfolio by antiretroviral drug on the basis of potential economic effect**



## Le scadenze dei *patents*

2005	2006	2011	2012	2013
Zidovudine	Stavudine	Lamivudine	Nevirapine	Combivir
	Didanosine		Indinavir	<b>Efavirenz</b>
			Saquinavir	Ritonavir
2014	2016	2017	2019	2022
Abacavir	Trizivir	Tenofovir	Kivexa	Raltegravir
Tipranavir	Lopinavir/r	Atripla	Fosamprenavir	Maraviroc
	Emtricitabine	Truvada	Etravirine	
	Darunavir	Atazanavir		



# 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”

*Direttiva 2001/83/EC Parlamento Europeo, Articolo 10(2)(b).*

Farmaco generico deve :

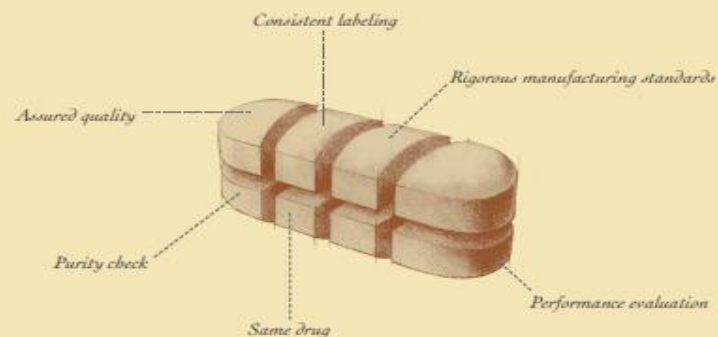
- ✓ presentare i dati sul processo produttivo e quelli relativi al test di qualità;
- ✓ i siti di produzione, di imballaggio e di controllo dei farmaci generici devono dimostrare gli stessi standard di qualità (produzione in GMP);
- ✓ se specifiche misure di sicurezza devono essere considerate per l'originatore, generalmente vengono richieste anche per il farmaco generico;

In qualsiasi momento del post-marketing, le Autorità regolatorie possono eseguire i controlli di sistemi di farmacovigilanza istituiti dalle Aziende.

Promuovere la  
fiducia nella  
sostituzione  
con i prodotti  
generici



Think it's easy becoming a  
**generic drug**  
in America?  
**Think again.**

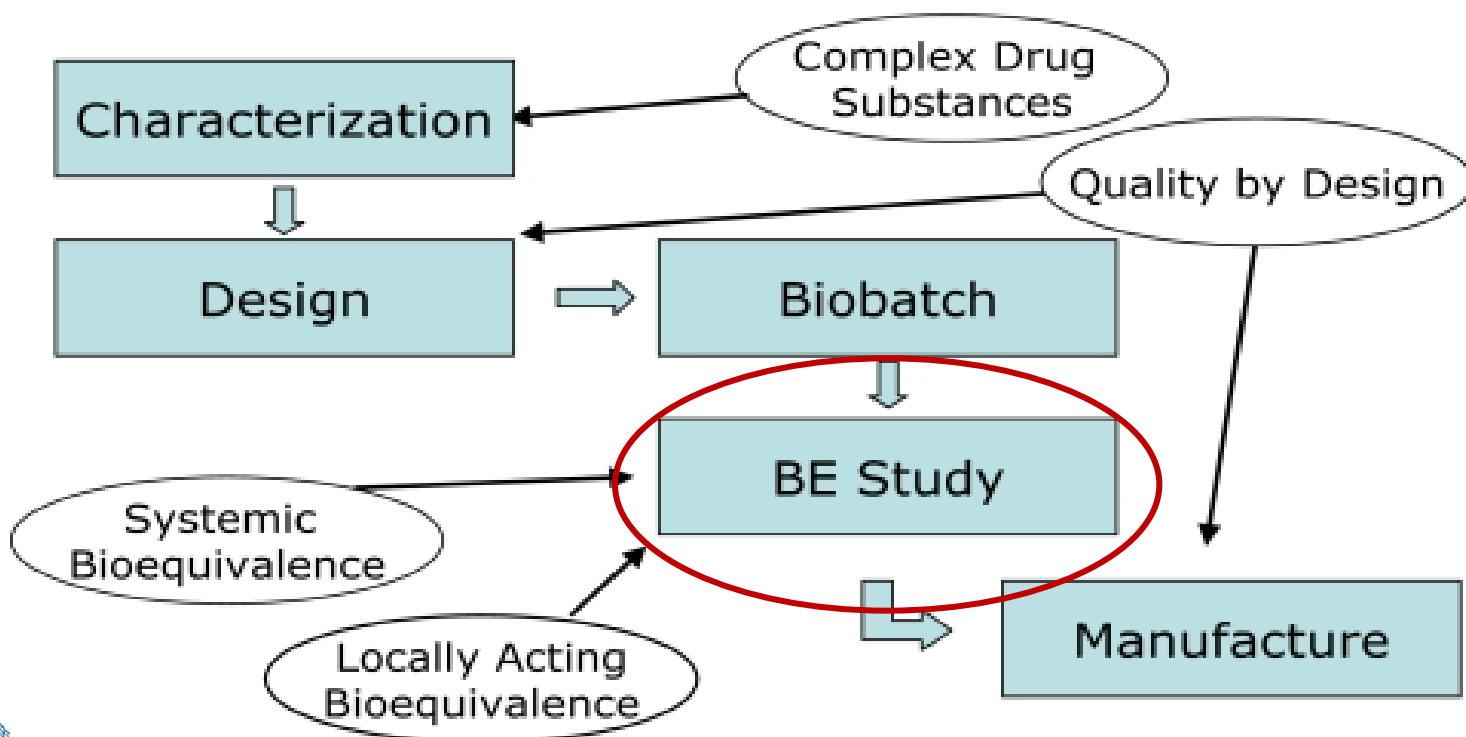


FDA ensures that your generic drug is safe and effective. All generic drugs are put through a rigorous, multi-step approval process. From quality and performance to manufacturing and labeling, everything must meet FDA's high standards. We make it tough to become a generic drug in America so it's easy for you to feel confident. Visit [www.fda.gov/cder/](http://www.fda.gov/cder/) or call 1-888-INFO-FDA to learn more.

**Generic Drugs: Safe. Effective. FDA Approved.**



# Aree di criticità legate allo sviluppo dei medicinali generici





# Bioequivalenza

- E' noto che l'efficacia dei medicinali dipende dalla quantità e dalla velocità con la quale il principio attivo viene assorbito.
- Queste due parole chiave, **la quantità e la velocità di assorbimento, costituiscono le basi dei test di bioequivalenza (BE) (FDA, 2003).**
- La valutazione della bioequivalenza è semplicemente un confronto tra due medicinali; uno in fase di valutazione (test, T) ed altro in funzione del suo originatore (medicinale di riferimento, R).
- Di conseguenza, i medicinali T e R, che contengono lo stesso principio attivo, sono considerati bioequivalenti se la loro velocità di assorbimento e la quantità di principio attivo assorbita sono accettabilmente simili, quindi sono escluse le eventuali differenze che possono presentarsi in vivo (EMA, 2010).



Nel 2010, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha emesso una linea guida sugli studi di bioequivalenza (EMA 2010)



European Medicines Agency

London, 20 January 2010

Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)**

**GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Alti standard regolatori

- In questa linea guida, viene mantenuto il metodo classico per la valutazione della BE utilizzando i limiti 0,80-1,25. Tuttavia, da questa linea guida emergono alcune nuove possibilità.
- Inoltre, la linea guida EMA del 2010 rilancia l'applicazione di modelli clinici replicati, propone un approccio in due fasi nei test BE, e introduce una **nuova metodologia per la valutazione della BE nel caso di farmaci altamente variabili** (Morais e Lobato Mdo, 2010).
- Per l'area sotto la curva (AUC), l'uso dei limiti classici 0,80-1,25 rappresenta il standard attuale; tuttavia, un approccio in scala può essere utilizzato per la valutazione della concentrazione plasmatica del picco (Cmax).



# Eccipienti

- I studi di bioequivalenza servono a dimostrare la bioequivalenza tra due formulazioni uguali quantitativamente per principio attivo anche se diverse per eccipienti.
- Gli eccipienti utilizzati nelle formulazioni dei medicinali equivalenti sono di norma ben noti e l'Applicant è tenuto a fornire il rationale del loro utilizzo e a dare garanzia di qualità attraverso l'effettuazione di rigidi controlli.
- Tali controlli sono riportati nella sezione 3.2.2.4 del Dossier di registrazione e sono oggetto di valutazione da parte dell'Autorità competente.



# Eccipienti

Per i nuovi eccipienti la normativa vigente prevede in aggiunta prove di tossicità e persino studi clinici se necessari.

Inoltre, la linea guida sugli studi di bioequivalenza è cautelativa nei confronti di quegli eccipienti che potrebbero influenzare la bioequivalenza:

*"Excipients that might affect bioavailability should be qualitatively and quantitatively the same in the test product and the reference product".*



# Farmaci con alta variabilità intra e inter individuale

- determinare la bioequivalenza diventa una questione complessa per i farmaci altamente variabili caratterizzati da una variabilità tra soggetto e soggetto superiore al 30%

## Sources of Variation in Bioequivalence Studies

● INESCAPABLE VARIATION	● CONTROLLABLE VARIATION
<ul style="list-style-type: none"><li>- Subject Differences<ul style="list-style-type: none"><li>- Between ( Inter-subject)</li><li>- Within (Intra-subject)</li></ul></li><li>- Formulation Differences</li><li>- Subject-by-Formulation Interactions</li><li>- Random error</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Carryover Effects<ul style="list-style-type: none"><li>- Drug Metabolite Residue</li><li>- Induction</li><li>- Inhibition</li></ul></li><li>- Time Factors<ul style="list-style-type: none"><li>- Sampling Time</li><li>- Storage Factors</li></ul></li><li>- Physiological Factors<ul style="list-style-type: none"><li>- Gastric Emptying</li><li>- Food fluid and other drugs</li><li>- Diurnal variation</li></ul></li></ul>

Per migliorare ulteriormente il quadro normativo per la dimostrazione della bioequivalenza, si è ritenuto utile sviluppare delle linee guida prodotto-specifiche basandosi sempre sui principi generali.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 July 2013  
EMA/CHMP/423137/2013  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Concept paper on the development of product-specific guidance on demonstration of bioequivalence



*Agenscia Italiana del Farmaco*  
AIFA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 October 2013  
CHMP/PKWP/EMA/423726/2013  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

# Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Product-Specific Bioequivalence Guidance

Draft



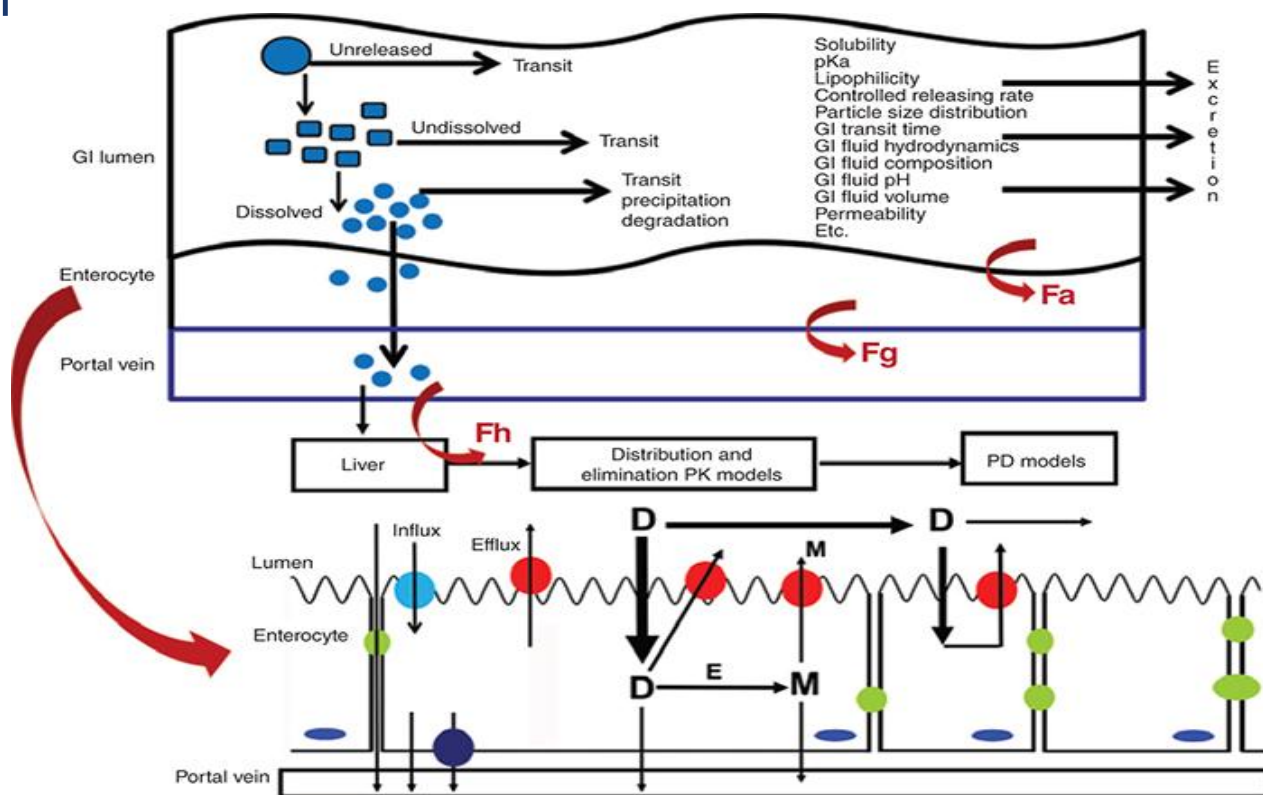
*Agenzia Italiana del Farmaco*  
**AIFA**



# Nuove metodologie per la valutazione della BE nel caso di farmaci altamente variabili

## Modeling and Simulation of Biopharmaceutical Performance

Lo schema descrive il processo di assorbimento di forme solide orali e fattori che ne influenzano l'assorbimento.



# Nuove metodologie per la valutazione della BE nel caso di farmaci altamente variabili

European Journal of Pharmaceutical Sciences 44 (2011) 497–505



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

European Journal of Pharmaceutical Sciences

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejps](http://www.elsevier.com/locate/ejps)



On the leveling-off properties of the new bioequivalence limits for highly variable drugs of the EMA guideline

Vangelis Karalis, Mira Symillides\*, Panos Macheras

*Laboratory of Biopharmaceutics-Pharmacokinetics, School of Pharmacy, University of Athens, Athens, Greece*

# The role of predictive biopharmaceutical modeling and simulation in drug development and regulatory evaluation

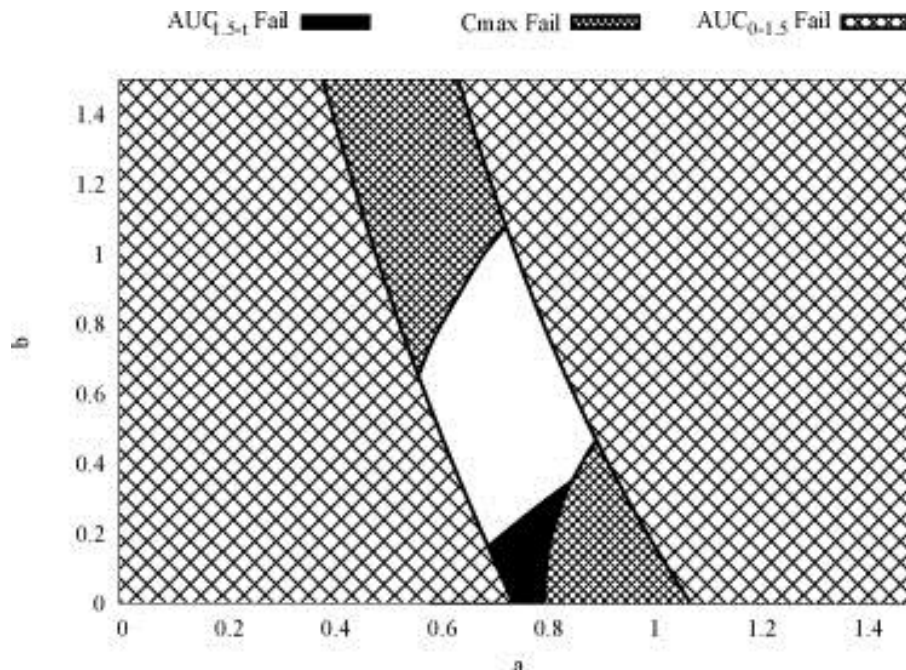


Fig. Exploration of the space of potential generic formulations with in vivo release profiles described by Weibull parameters  $a$  and  $b$ . The white region indicates the passing space when a pAUC is added to the BE recommendation.



# Misure aggiuntive

La *checklist* proposta nella linea guida è progettata per essere utilizzata dai *assessors* durante la valutazione degli studi di bioequivalenza. Se " i triggers" sono identificati in seguito al completamento della lista di controllo e se tali "triggers" hanno un impatto importante sulla qualità dei dati e potrebbero comportare un potenziale rischio grave per la salute pubblica, *l'assessor* è consigliato di avere ulteriori consultazioni con Ispettorato GCP competente ed eventualmente di avviare la richiesta per ispezione .



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



3 July 2013  
EMA/244111/2013  
Compliance and Inspection



Guidance on triggers for inspections of bioequivalence trials

# Adeguatezza degli studi di BE

## Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration.

Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu LX, Woodcock J.

**RESULTS:** The mean +/- SD of the GMRs from the 2070 studies was 1.00 +/- 0.06 for C(max) and 1.00 +/- 0.04 for AUC. The average difference in C(max) and AUC between generic and innovator products was 4.35% and 3.56%, respectively. In addition, in nearly 98% of the bioequivalence studies conducted during this period, the generic product AUC differed from that of the innovator product by less than 10%.

**CONCLUSIONS:** The criteria used to evaluate generic drug bioequivalence studies support the FDA's objective of approving generic drug formulations that are therapeutically equivalent to their innovator counterparts.



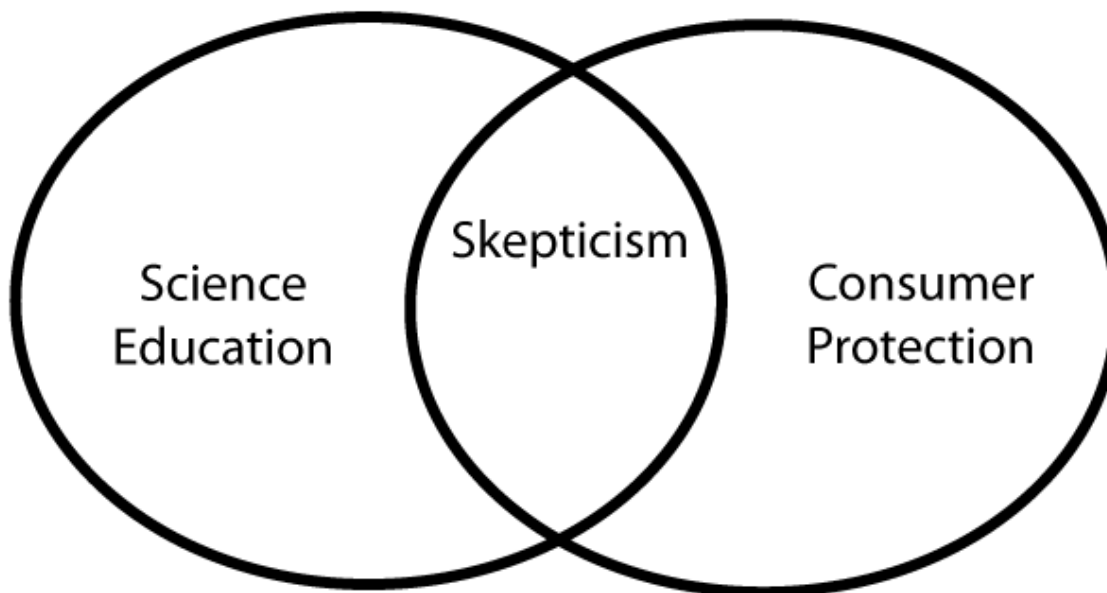
2070 studies  
From 1996 to 2007



Nonostante ciò.....



Sostituzione con i medicinali generici  
è ancora considerato un tema difficile



## COMMENTARIES

I farmaci generici sollevano molte domande, alcune delle quali sono di natura scientifico-medica, altre di carattere metafisico, teorico, o talvolta emotivo.

Considerazioni puramente economiche o di marketing, a volte possono generare forti passioni.

### Are Generic Drugs Really Inferior Medicines?

N Moore<sup>1</sup>, D Berdaï<sup>1</sup> and B Bégaud<sup>1</sup>

In this issue Gagne *et al.* report an elegant case-crossover study of seizures in patients on antiepileptic drugs. They found that a dispensation episode approximately triples the risk of having a seizure within 21 days, but the risk is not statistically different whether the dispensation was of the same brand-name or generic drug as previously used or a switch from brand-name to a generic or from a generic to a brand name. The cause of the seizure might be a delay in taking medication or late redispensation, among others, but apparently the nature of the product dispensed is not relevant in this study; this may alleviate some of the concerns about generic drugs and epilepsy.



# Un esempio di ricerca effettuata in seguito a segnalazione di mancata efficacia del medicinale

Da una ricerca effettuata, recentemente nella rete di Eudra Vigilance (EV) : per i PT "Drug effect delyed", "Drug effect decreased", " Drug effect incomplete" e "No therapeutic response" ha evidenziato:

- **58 segnalazioni** di inefficacia riferibili ad un **antipsicotico generico**, di cui 45 (**78%**) provengono dall'**Italia**; delle quali solo 14 (31%) riportano il numero di lotto (diverso tranne in due segnalazioni);
- **325 casi** riferibili allo stesso criterio di ricerca al **originator**. Nella RNFV (IT), nello stesso periodo e per gli stessi criteri di ricerca, sono presenti 24 schede di segnalazione che rappresentano **7.4%** delle segnalazioni presenti in EV.





# Un esempio di ricerca effettuata in seguito a segnalazione di mancata efficacia del medicinale

- In Italia, dove l'esposizione per il medicinale generico risulta essere molto inferiore rispetto ad alcuni altri paesi, il numero di segnalazioni riferibili a inefficacia per il medicinale equivalente è più alto rispetto al numero delle segnalazioni nel resto d'Europa (78% vs 7.4%).
- Il numero delle segnalazioni per il medicinale originator è più basso nel nostro Paese rispetto al numero delle segnalazioni presenti negli altri Paesi Europei ed extra-Europei.



In Germania per quantificare i problemi correlati all'utilizzo dei farmaci è stato condotto uno studio, nel quale venivano raccolte tutte le informazioni sui "Drug related problems" DRPs al momento in cui il farmaco veniva dispensato .

In total, 143 CPs documented 14,231 patients with 24,422 prescribed drugs and identified DRPs in 2,556 patients (18.0%). Analyses resulted in 0.23 DRPs per patient and 0.13 DRPs per prescribed medicine.

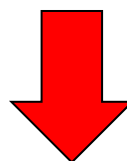
Four DRPs were responsible for almost 70% of all DRPs:

- Potential drug-drug interaction (22.9%),
- dose not known to patient (21.7%),
- **patient insecure due to generic substitution (13.5%),**
- insufficient patient knowledge of correct drug use (10.9%).

# Le preferenze: FDC/STR o MTR?

STR (Single Tablet Regimen), MTR (Multi Tablet Regimen)

- I pazienti, i medici, le Associazioni Scientifiche per la cura delle malattie croniche e tutte le linee guida sull'utilizzo dell'ART preferiscono o raccomandano FDC/STR QD;
- I Managers preferiscono l'opzione più economica!



- Medicinali equivalenti disponibili: EFV e 3TC.
- Molecole protette da brevetto: FTC (2016), TDF (2017), Atripla (2017).

# Le preoccupazioni

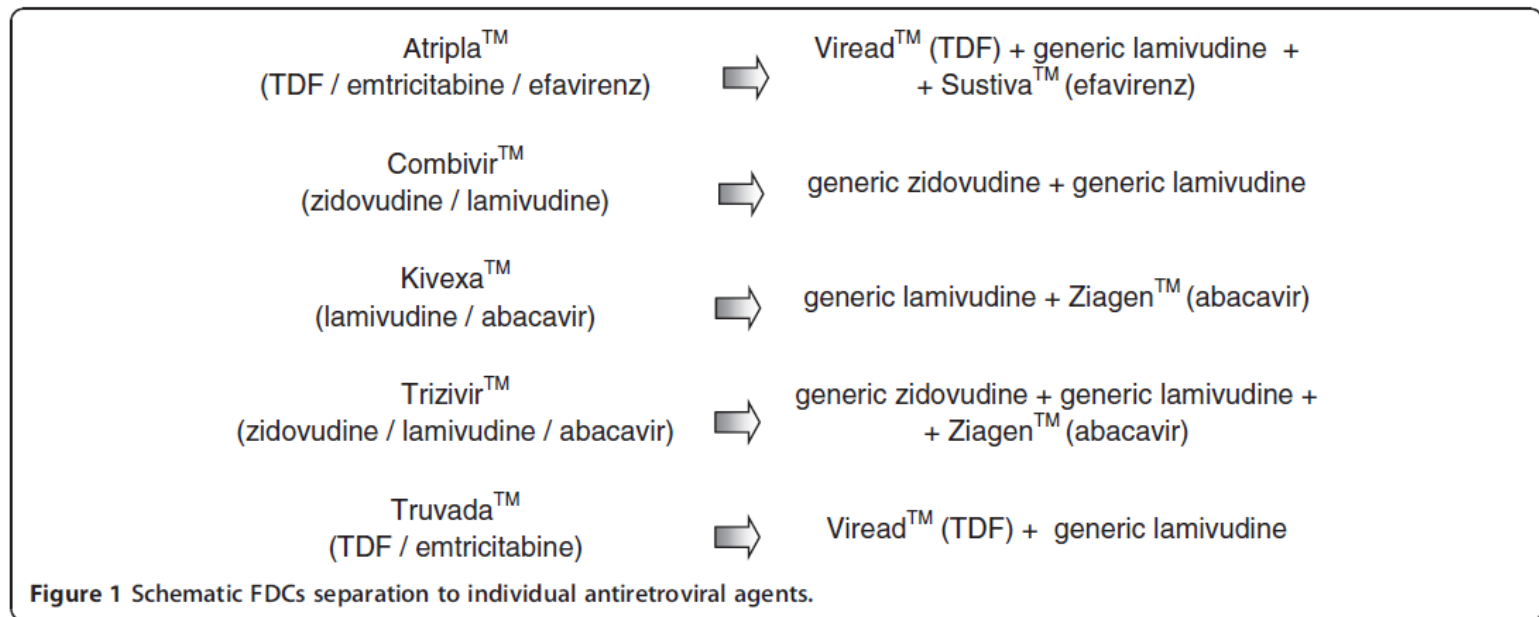
Principalmente riguardano tre quesiti:

- ✓ Potenziale insufficiente soppressione virologica dovuta alla possibile inferiore biodisponibilità rispetto all'originator;
- ✓ Le potenziali conseguenze dello "spacchettamento" della *fixed dose combination* (FDC) nel caso di regimi contenenti la componente generica (aumento della *pill burden* 2cp vs 1cp/ die);
- ✓ Un "passo indietro" rispetto al raggiungimento di uno dei traguardi più importanti della storia della cura dell'HIV – "once daily treatment"- "una compressa al giorno".



# Pill burden and Adherence

There might be an increase in the pill burden caused by the unbundling of branded co-formulations.



**This might influence the adherence of patients**

# Pill burden and Adherence

- One meta-analysis of 11 controlled clinical trials (involving a total of 3029 patients) has confirmed that adherence is greater with single daily dosing regimens than with two daily doses ( $P=0.003$ )

*Parienti JJ et al. Clin Infect Dis 2009; 48:484–488.*

- Although there is evidence that a high pill burden, a high frequency of dosing or both inversely correlate with patient adherence, **there is little evidence for a certain threshold in the number of pills swallowed daily or an advantage of the administration frequency as long as it is below three times per day.**

**It remains more crucial to find an individually tolerable drug combination than to minimize the pill burden.**

*Mannheimer S, et al. AIDS care 17: 10–22 (2005);*

*Stoll M, et al. ClinSurv Study PLoS One. 2011;6(9):e23946. 9.*



# Switch dal STR al MTR dopo soppressione virologica

509 pazienti con STR (TDF/FTC/EFV) switch al TDF + 3TC + EFV (MTR)

## Eleggibilità

STR - il primo regime cART in 215 (42%)

- con TDF/FTC/EFV  $\geq$  1 anno prima del cambio al MTR
- problemi di aderenza non conosciuti: 5% IVDU.

## Conclusione

- Nei centri di cura ben organizzati con accessibilità ai farmaci rimborsabili, lo switch dal TDF/FTC/EFV al MTR non ha alterato la risposta virologica;
- Limiti: la generalizzazione potrebbe essere condizionata dal tempo di osservazione –follow-up e dalla tipologia della popolazione in studio



# Impegno delle Autorità Regolatorie nell'ambito della cura dell'infezione da HIV

- Concept Papers e aggiornamento delle linee guida (LG) sullo sviluppo clinico dei medicinali per il trattamento dell'HIV.
- Partecipazione attiva nell'aggiornamento delle LG nazionali ed internazionali.
- Promozione dei nuovi approcci metodologici per lo sviluppo dei medicinali.
- Promozione dello sviluppo delle terapie innovative.
- Sperimentazione no profit. Collaborazione pubblico-privato.
- Promozione dell'inclusione di popolazioni speciali nei CTs.
- New Pharmacovigilance: promozione della sicurezza della terapia ARV.





# La nuova normativa sulla Farmacovigilanza

La nuova normativa mira a promuovere la sicurezza dei farmaci tramite *commitment* del sistema europeo di farmacovigilanza volto a:

- Informare i pazienti sugli aspetti beneficio-rischio dei medicinali;
- **Offrire l'opportunità ai pazienti di segnalare ADRs;**
- Avere accesso alle informazioni sugli studi di sicurezza;
- Incrementare la fiducia del cittadino sui sistemi di monitoraggio della sicurezza e sul positivo bilancio beneficio/rischio dei medicinali.



**Segnalazioni delle ADRs  
(mancata efficacia)  
e controllo di qualità**

# La sperimentazione no profit

La conduzione di studi no profit fa sì che la sperimentazione clinica dei medicinali non costituisca più un comparto a sé stante ma sia parte integrante dell'assistenza sanitaria.



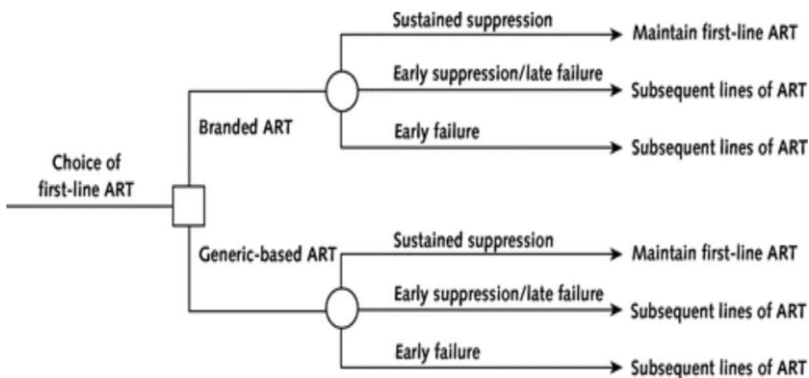
Essa diviene uno strumento per incontrare i bisogni reali della comunità scientifica e dei pazienti.



# Necessità di studi europei

- la maggioranza degli studi condotti nei paesi con le risorse limitate ha dimostrato l'effectiveness della cART che include le componenti o FDC generiche;
- gli studi condotti in Europa sono ancora molto limitati;
- alcuni studi hanno evidenziato le differenze nell'efficacia e tollerabilità dei farmaci generici nonostante gli alti standard per la dimostrazione della bioequivalenza.

Per incontrare i bisogni della comunità scientifica e dei pazienti nasce la necessità di effettuare studi di confronto tra medicinali generici ed originatori:



1-pill efavirenz–emtricitabine–tenofovir  
as first-line antiretroviral therapy  
(ART)

**versus**

Once-daily, 3/2-pill alternative (generic  
efavirenz, generic lamivudine, branded  
tenofovir/ truvada)



# AIFA - corsia preferenziale per gli studi

- L'AIFA è impegnata nella promozione della ricerca indipendente per aumentare la disponibilità di dati scientificamente validati.
- Dal punto di vista dell'Agencia, tale ricerca risulta importante per fugare incertezze e timori evidenziati dalla comunità scientifica e dalle associazioni dei pazienti.
- E' di fondamentale importanza che tali studi vengano condotti con standard metodologici di massima qualità ed in linea con le linee guida Europee per lo svolgimento di trial clinici.



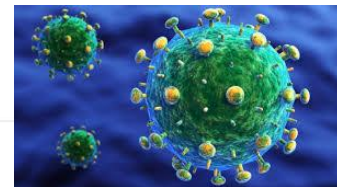
# Le criticità

1. La conduzione di studi clinici che confrontano gli originator con il farmaco generico utilizzando criteri “gold standard” della sperimentazione clinica per minimizzare potenziali bias (RCTs), risulta costosa.
2. RCTs spesso sono difficili da implementare su larga scala nella pratica clinica (in particolare la questione del mascheramento per introdurre il double-blind design).



# I tre pilastri per contrastare l'epidemia

- Oggi, gli esperti di HIV sono concordi: "prevenzione", "trattamento" e "cura" sono i tre pilastri per gestire con successo l'epidemia dell'infezione da HIV;
- Questi tre pilastri non devono essere considerati separatamente ma come tre impegni interconnessi;
- La copertura estesa della terapia e l'accesso ai farmaci antiretrovirali apportano benefici per l'intera comunità;
- In tale contesto i farmaci generici svolgono un ruolo importante.



# Farmaci generici ed l'impegno comune per lo sviluppo di nuovi farmaci

- Non esiste da parte di AIFA alcun elemento di preoccupazione relativo all'efficacia o sicurezza degli antiretrovirali equivalenti. Si sottolinea l'impegno di AIFA di riaffermare le stesse condizioni di efficacia e sicurezza tra i farmaci equivalenti ed i cosiddetti farmaci di marca.
- Lo sviluppo di nuovi farmaci e di nuove strategie terapeutiche è importante sia per la vita ed i diritti umani dei pazienti HIV, sia per interessi economici e sociali della collettività.



CONTACTS:

Jelena Ivanovic

Phone +39 0659784437

Fax +39 0659784241

E-mail [j.ivanovic@aifa.gov.it](mailto:j.ivanovic@aifa.gov.it)



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**