

# **Introduzione dei farmaci antiretrovirali equivalenti e nodi critici**

**A cura di: Dottor Dario Cattaneo – Professor Alessandro Battistella – Rosaria Iardino**

## Introduzione dei farmaci antiretrovirali equivalenti e nodi critici

<b>1. Finalità del lavoro .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Il perimetro della ricerca: i problemi sollevati .....</b>	<b>6</b>
Prima variabile: gli stakeholder .....	7
I pazienti .....	7
I medici .....	7
Il SSN .....	9
AIFA.....	9
Le aziende produttrici del prodotto brevettato .....	10
Seconda variabile: il tipo di problema.....	10
Il problema terapeutico e virologico .....	10
Il problema psicologico .....	11
Il problema gestionale .....	11
Terza variabile: il tempo.....	12
Attualità dei problemi sollevati.....	12
Farmaci registrati secondo regole diverse .....	12
Problemi risolvibili nel breve/medio/lungo periodo .....	13
<b>3. Procedure per la commercializzazione di un medicinale equivalente e nodi critici .....</b>	<b>13</b>
Le linee guida.....	13
Metodologia degli studi di bioequivalenza e farmaci antiretrovirali .....	15
Criteri per la scelta dei soggetti per gli studi di bioequivalenza .....	16
Criteri per la definizione di bioequivalenza nei farmaci ad indice terapeutico ristretto .....	17
Farmaci equivalenti e politerapia.....	19
Il monitoraggio terapeutico dei farmaci antiretrovirali .....	19
<b>4. problemi connessi all'uso di farmaci antiretrovirali equivalenti .....</b>	<b>20</b>
La risposta del paziente in terapia.....	20
La sostituibilità tra i diversi generici.....	21
Possibilità di scelta tra farmaci equivalenti.....	23
Le modalità di commercializzazione e somministrazione.....	23

Il perfetto equivalente farmaceutico .....	24
Qualità e performance del medicinale generico nel tempo .....	25
<b>5. I dati attuali relativi ai farmaci antiretrovirali equivalenti.....</b>	<b>25</b>
<b>6. Proposte operative per un monitoraggio attivo dei farmaci antiretrovirali equivalenti ...</b>	<b>27</b>
Valutazione del disegno sperimentale degli studi di bioequivalenza .....	27
Trasparenza dei dati di bioequivalenza .....	28
Creazione di una commissione di esperti con poteri esecutivi .....	28
Controllo della sostituibilità tra i diversi generici disponibili .....	28
Verifica continua della qualità del medicinale generico .....	29
Verifica clinica del medicinale generico .....	29
Linee guida per il passaggio al farmaco equivalente .....	30
<b>7. Conclusioni.....</b>	<b>30</b>
<b>8. Tavole.....</b>	<b>31</b>
<b>9. Bibliografia .....</b>	<b>33</b>
<b>10. Board Scientifico .....</b>	<b>39</b>
<b>11. Scheda presentazione NPS Italia Onlus .....</b>	<b>41</b>

## 1. FINALITÀ DEL LAVORO

Nei prossimi 5 anni nel nostro Paese scadrà il brevetto per diversi farmaci antiretrovirali, alcuni dei quali rappresentano ancora oggi il trattamento d'elezione per la terapia dell'HIV/AIDS [3].

A breve avremo quindi l'immissione in commercio dei primi antiretrovirali equivalenti; alcuni di questi farmaci sono già in fase di registrazione (Tavola 1) e sono già presenti in letteratura i dati di bioequivalenza con il medicinale *branded* [4-29].

Un farmaco viene definito generico e equivalente quando contiene la stessa quantità di principio attivo e presenta la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento (definito spesso come farmaco *branded*)<sup>1</sup>. Il generico per essere considerato tale deve inoltre aver dimostrato di essere prodotto con la stessa qualità e possedere la stessa bioequivalenza, o per meglio dire un livello accettabile di bioequivalenza<sup>2</sup>, del prodotto *branded* [1].

Nonostante i limiti imposti dalla normativa europea per la commercializzazione del farmaco equivalente, indagini esplorative eseguite da associazioni no profit, tra cui NPS Italia Onlus, e società scientifiche hanno evidenziato un certo timore/scetticismo da parte dei pazienti per la prossima commercializzazione di tali medicinali. In particolare, un sondaggio eseguito su 300 pediatri distribuiti sul territorio nazionale ha evidenziato che solo il 30-40% dei partecipanti si riteneva soddisfatto con l'uso dei generici, principalmente a causa di una minore efficacia e una scarsa bioequivalenza con il farmaco *branded* [65].

---

<sup>1</sup> L'attuale definizione per i medicinali generici si trova nella direttiva 2001/83/CE, articolo 10 (2) (b), che stabilisce che un medicinale generico è un prodotto 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.

Il primo di agosto del 2010 sono entrate in vigore le "Guideline on the investigation of bioequivalence discussion in the joint efficacy and quality": revision 1 (London, 20 January 2010) dell'European Medicines Agency (EMA), che aggiornano le precedenti raccomandazioni dell'Agenzia per gli studi di bioequivalenza di formulazioni a rilascio immediato ad azione sistemica. Lo stesso documento stabilisce inoltre i criteri secondo i quali i criteri gli studi di biodisponibilità non sono ritenuti necessari.

Raccomandazioni specifiche in materia di studi di bioequivalenza per i prodotti a rilascio modificato, prodotti transdermici e prodotti per via orale per via inalatoria sono espressi in altre linee-guida di EMA.

<sup>2</sup> Per la normativa europea il concetto di bioequivalenza è essenziale. Due medicinali contenenti la stessa sostanza attiva sono considerati bioequivalenti se sono farmaceuticamente equivalenti o alternativi farmaceutici e la loro biodisponibilità dopo la somministrazione della stessa dose di farmaco si trova all'interno di limiti accettabili predefiniti. Questi limiti sono impostati per garantire prestazioni paragonabili a vivo, ossia la somiglianza in termini di sicurezza ed efficacia.

I parametri farmacocinetici e i limiti di accettazione preimpostati permettono la decisione finale sulla bioequivalenza dei prodotti testati.

Nello specifico, come vedremo, i dubbi più frequenti riguardano la qualità dei medicinali generici e la reale equivalenza terapeutica di tali prodotti con i medicinali *branded*.

I farmaci equivalenti rappresentano sicuramente uno strumento importante per la razionalizzazione della spesa farmaceutica, sia privata (costi minori per il cittadino) che per il Servizio Sanitario Nazionale, contribuendo a contenere la spesa farmaceutica pubblica attraverso un sistema di rimborso del prezzo più basso. Quando si affronta il tema dei farmaci equivalenti, tuttavia, troppo spesso si tende ad enfatizzare prevalentemente il risparmio che si può realizzare, tralasciando le problematiche più prettamente metodologiche; questo fa sì che, nonostante gli ultimi rapporti dell'OSMED [2] indichino come negli ultimi anni vi sia stato un costante aumento nel consumo di farmaci generici, questi medicinali vengono ancora oggi visti con sospetto da una percentuale importante di persone, che hanno la percezione di una qualità del prodotto inferiore rispetto ai farmaci *branded*.

Nel nostro Paese il tema dei generici nel campo dei farmaci antiretrovirali utilizzati per il trattamento dell'HIV-AIDS è particolarmente rilevante non solo per l'imminente messa in commercio di alcuni prodotti di largo impiego, ma anche per la importanza degli interessi economici che ruotano intorno al business della terapia dell'HIV, sia per le *Big Pharmaceutical Companies* che per i SSN di tutti i Paesi del mondo.

Consapevole dell'importanza economica del passaggio ai farmaci antiretrovirali generici e della possibile sussistenza di notevoli interessi da parte di tutti gli stakeholder<sup>3</sup>, NPS Italia Onlus, partendo da una serie di domande e di timori espressi dai pazienti sieropositivi, intende approfondire il tema della sicurezza ed opportunità del farmaco così detto "generico" nella cura della infezione da HIV, affrontando dettagliatamente tutte le problematiche di tipo scientifico relative alla prossima introduzione di tali prodotti.

La ricerca non ha alcuna pretesa di indagare da un punto di vista farmacologico l'effettiva bioequivalenza dei farmaci generici che sostituiranno i prodotti attualmente in uso ma, partendo da quanto riportato dalla letteratura e delle raccomandazioni di EMA, intende approfondire alcuni

---

<sup>3</sup> A livello globale il problema dei farmaci antiretrovirali equivalenti ha dimensioni imponenti. Secondo i dati recentemente diffusi al congresso di Rio de Janeiro della Società Internazionale sull'Aids da Sandeep Juneja del Ranbaxy Initiative, un'azienda indiana di farmaci generici, oggi circa oltre un milione di persone sieropositive vengono curate, in tutto il mondo, con farmaci generici contro l'Hiv, mentre i sieropositivi trattati con medicinali sotto brevetto sono più del doppio e si stima saranno da 10 a 15 milioni entro 10 anni.

Secondo Ellen't Hoen, direttrice della campagna per l'accesso ai farmaci essenziali di Medici senza frontiere, "i medicinali anti-Aids di seconda generazione sono 12 volte più costosi di quelli 'vecchi'. E curare i bambini può costare 4 volte di più rispetto alle terapie degli adulti". Dai dati presentati a Rio de Janeiro le vendite di anti-retrovirali in America del Nord ed Europa si attestano a 6 miliardi di dollari all'anno, mentre sarebbe possibile curare 3 milioni di pazienti nei Paesi in via di sviluppo, con i generici, investendo 'solo' 1,5 miliardi di dollari. (Amr/Adnkronos Salute)

nodi critici sollevati dai pazienti e dalla comunità scientifica, rimandando agli organi competenti ogni risposta od intervento ritenuto necessario.

## **2. IL PERIMETRO DELLA RICERCA: I PROBLEMI SOLLEVATI**

In questi ultimi anni la terapia antiretrovirale di combinazione con più farmaci ha determinato una drastica riduzione della mortalità per infezione da HIV. Grazie alle nuove terapie questa infezione, che era considerata una patologia ad evoluzione quasi sempre fatale, si è oggi trasformata in una malattia ad andamento cronico controllabile dalla terapia nella maggior parte dei casi. Tuttavia è stato ormai dimostrato che il trattamento antiretrovirale, seppur altamente efficace, non è in grado di eradicare l'infezione. La terapia antiretrovirale viene pertanto effettuata per lungo tempo e non sorprende quindi che l'uso dei farmaci sia spesso associato ad effetti collaterali legati alla tossicità delle molecole o ad una progressiva perdita di aderenza alla terapia da parte dei pazienti.

Nella realtà clinica l'aderenza sub-ottimale alla terapia può rappresentare un problema rilevante e innumerevoli studi osservazionali hanno documentato l'associazione tra non-aderenza e fallimento virologico, mancato recupero immunologico, interruzione del regime terapeutico, progressione clinica e morte, oltre a costi sanitari più elevati.

Inoltre, l'aumentata età dei pazienti e la presenza di altre comorbidità quali quelle metaboliche, renali, cardiovascolari a fatto sì che il soggetto con infezione da HIV sia spesso sottoposto a polichemioterapia. In questo scenario non è difficile comprendere come un incremento del numero di compresse somministrate giornalmente così come si realizza in caso dell'utilizzo di farmaci generici possa ulteriormente aggravare il rischio di perdita di aderenza alla terapia. Infatti, regimi complessi con un elevato numero di compresse giornaliero e di farmaci differenti aumentano il rischio errore o di dimenticanza da parte paziente. Una buona parte della ricerca farmacologica sull'HIV negli ultimi anni è stata mirata a risolvere o ridurre le problematiche connesse ai farmaci antiretrovirali ottenendo risultati rilevanti che hanno portato ad un sensibile miglioramento dell'aderenza e quindi ad un successo duraturo. In particolare è stato dimostrato che l'aderenza alla terapia antiretrovirale può essere fortemente influenzata dal numero di compresse, dalla frequenza di assunzione e dagli effetti collaterali.

Diversi studi hanno mostrato un beneficio nell'impiego di regimi basati su co-formulazioni di farmaci oppure sulla mono-somministrazione quotidiana. La semplicità posologica del regime antiretrovirale, utilizzando coformulazioni di farmaci appartenenti alla stessa o a diverse classi di antiretrovirali, è utile per favorire l'aderenza alla terapia antiretrovirale e a migliorare la qualità della vita correlata alla salute (Health Related Quality of Life, HRQoL).

I timori, le perplessità e i nodi critici sollevati dall'introduzione dei farmaci antiretrovirali equivalenti sono numerosi e possono essere articolati secondo tre variabili: gli stakeholder coinvolti, il tipo di problematica presentata e la attualità del problema sollevato.

### **Prima variabile: gli stakeholder**

L'introduzione dei farmaci antiretrovirali equivalenti ha sollevato problemi che interessano diversamente una molteplicità di stakeholder.

#### ***I pazienti***

I pazienti, rispetto all'introduzione del farmaco c.d. generico, si pongono innanzitutto domande sull'effettiva uguaglianza con il prodotto brevettato dal punto di vista dell'efficacia e alla sicurezza. I timori relativi al prodotto riguardano l'effettiva sicurezza del generico, il fatto che la sua efficacia sia la medesima del prodotto *branded*, la possibilità di effetti collaterali e il regime di controlli messo in atto a livello istituzionale.

Altre domande riguardano invece le modalità di somministrazione e di commercializzazione, elementi che comunque incidono sulla qualità della vita del paziente; in particolare esiste un timore diffuso che il passaggio al generico possa comportare il pagamento di un ticket da parte dei pazienti, che essendo distribuito da una nuova e non conosciuta azienda possano sorgere difficoltà a reperirlo e che le confezioni possano essere diverse e meno funzionali.

#### ***I medici***

Anche con riferimento ai medici infettivologi la letteratura riporta l'esistenza di possibili problemi con l'introduzione dei farmaci equivalenti. Questi riguardano le possibili reazioni negative all'assunzione del farmaco c.d. generico nel singolo paziente sieropositivo, le ripercussioni del passaggio al farmaco equivalente nella relazione con il paziente, il passaggio ai farmaci equivalenti in pediatria, la necessità di poter contare su adeguati supporti diagnostici al momento del passaggio, la necessità di conoscere il corretto iter diagnostico per verificare l'efficacia del farmaco equivalente, la disponibilità di adeguate informazioni sui dati di bioequivalenza dei medicinali antiretrovirali generici commercializzati, l'iter di passaggio da farmaco *branded* a farmaco equivalente e da un farmaco equivalente all'altro, un aspetto molto delicato che necessita di notevoli attenzioni. A tal riguardo, un esempio molto importante ed emblematico ci viene dalla medicina del trapianto. Uno studio recente, il primo a valutare gli impatti di uno switch (conversione) da medicinale *branded* a generico nella pratica clinica [60], ha dimostrato che

l'introduzione del generico si associava ad una riduzione importante nei livelli ematici di immunosoppressore, che in alcuni pazienti arrivava al 50%; tale fenomeno è stato osservato consistentemente sia nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato che in quelli con trapianto di rene e rappresenta un chiaro fattore di rischio per il rigetto dell'organo trapiantato.

Per gli specialisti esiste poi il problema, più generale, di quando e come poter comunque prescrivere il farmaco di marca qualora l'equivalente non dia adeguate garanzie. Non si può quindi escludere che l'assenza di dati convincenti riguardo agli antiretrovirali generici potrà rendere i medici meno sicuri sull'effetto del trattamento, e questo li porterà a moltiplicare i controlli, con un conseguente aumento della spesa per ogni paziente. L'eventuale ricorso a monitoraggi più frequenti e lontani dagli standard attuali, potrebbe riguardare sia i test di carica virale che il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM). Tale test, non ancora raccomandato nel monitoraggio standard dell'efficacia delle terapie, ma consigliato limitatamente ad alcune condizioni particolari (gravidanza, elevato rischio di interazioni farmacologiche), potrebbe quindi essere molto più largamente utilizzato per cogliere eventuali carenze dei profili farmacocinetico dei farmaci equivalenti, con un conseguente aumento della spesa complessiva di gestione delle terapie.

Non ultimo anche dal punto di vista clinico il trattamento dell'infezione da HIV ha alcune caratteristiche peculiari che necessitano di essere salvaguardate nel momento in cui si possa prospettare l'immissione e il cambio da farmaco branded a farmaco generico. In particolare relativamente alla biodisponibilità farmacologica devono essere tutelati tutti gli aspetti che possano indurre una maggiore probabilità di insorgenza di farmacoresistenza. Va quindi valutato l'impatto tra le cinetiche farmacologiche e le cinetiche virali, l'impatto in termini di adesione e di aderenza alla terapia, l'impatto sulla penetrazione farmacologica a livello dei reservoirs. Una scelta strategica che esponga ad un maggior rischio di fallimenti terapeutici e all'emergenza di ceppi multifarmacoresistenti comporterebbe un risultato estremamente negativo sia per il singolo che per la comunità. Il fallimento virologico e la conseguente ripresa della replicazione virale sostenuta da un ceppo multifarmaco resistente avrebbe infatti un impatto importante sia in termini preventivi e di contenimento delle nuove infezioni che in termini economici per la gestione estremamente più complessa ed onerosa che comporta il trattamento di un paziente HIV positivo multifallito.



## *Il SSN*

A livello complessivo la possibilità di passare dai farmaci antiretrovirali brevettati ai farmaci equivalenti rappresenta per i servizi sanitari regionali un risparmio di spesa importante, ma non privo di rischi.

L'introduzione dei farmaci antiretrovirali equivalenti, se non adeguatamente regolamentata potrebbe modificare il mercato con conseguenze imprevedibili, come per esempio il passaggio di molti pazienti ad altri farmaci brandizzati di più nuova generazione ancora più costosi. Un'insufficiente informazione ai pazienti sull'introduzione degli antiretrovirali equivalenti, inoltre, potrebbe far nascere attività di pressione per evitare il ricorso al generico.

Due aspetti appaiono nodali per i decisori regionali: l'attenzione alle gare d'appalto nell'acquisto dei farmaci antiretrovirali equivalenti, per evitare frequenti passaggi dei pazienti da un generico all'altro, e la corretta quantificazione dei costi necessari ad assicurare la copertura delle necessarie indagini diagnostiche al momento del passaggio al farmaco equivalente.

Particolarmente rappresentativo è lo studio citato nel capitolo precedente sull'utilizzo di generici nella terapia immunosoppressiva dopo trapianto d'organo solido [60]. Come evidenziato nell'editoriale che accompagnava lo studio [61], a fronte di un risparmio "apparente" nei costi del farmaco, dato dal fatto che il generico ha un costo inferiore del 30% rispetto al branded, le concentrazioni ematiche di farmaco significativamente ridotte, oltre che più variabili rispetto a quanto ottenuto con il branded, hanno determinato un aumento nella spesa per le indagini diagnostiche necessarie per riportare il paziente entro valori di concentrazioni ritenute adeguate. Considerando un costo, comprensivo degli esami diagnostici, stimato dagli autori in oltre 700 dollari a visita, valore ben superiore all'intero costo del farmaco stesso, risulta evidente la non economicità della operazione.

## *AIFA*

L'agenzia Italiana del Farmaco sarà l'organo che definirà le regole per l'introduzione dei farmaci antiretrovirali equivalenti, con evidenti problemi da risolvere. La letteratura evidenzia problemi di regolamentazione della commercializzazione dei generici, soprattutto in merito al passaggio da un generico all'altro, così come sono stati sollevati dubbi sui controlli alla produzione dei farmaci equivalenti; altri elementi critici riguardano il costo del farmaco equivalente, che dovrà essere compatibile con adeguati livelli di sicurezza nella produzione, la presenza del prodotto alternativo di marca ed il suo costo, nonché gli eventuali limiti all'utilizzo degli equivalenti.

### ***Le aziende produttrici del prodotto brevettato***

Le risposte ai quesiti sollevati dall'introduzione dei farmaci antiretrovirali equivalenti avranno, infine, ripercussioni evidenti sulla decisione delle aziende che producono i prodotti il cui brevetto è in scadenza in merito alla continuazione della produzione del loro farmaco e al posizionamento sul mercato del farmaco stesso come di altri farmaci di nuova generazione potenzialmente competitivi con il farmaco in scadenza di brevetto.

### **Seconda variabile: il tipo di problema**

L'introduzione dei farmaci antiretrovirali equivalenti, riguardando una patologia complessa e con proprie profonde specificità come l'AIDS, comporta problemi non solo dal punto di vista terapeutico e virologico, ma anche psicologico e organizzativo-gestionale

### ***Il problema terapeutico e virologico***

Relativamente alla introduzione di farmaci equivalenti per patologie croniche e complesse ad etiologia virale, quali l'infezione da HIV, esistono una serie di problemi di tipo terapeutico e virologico: il generico può differire per quantità di principio attivo, per tipo di eccipiente, e questo, nel caso del paziente sieropositivo, può comportare che solo in tempi medio lunghi si possano scoprire livelli di efficacia insufficienti o livelli di tossicità eccessivi; la reazione individuale al farmaco equivalente, inoltre, può essere diversa, ed anche in questo caso il rischio di non averne immediata percezione è elevato; il passaggio da un farmaco equivalente ad un altro può comportare rischi di sotto o sovra dosaggio non immediatamente identificabili.

Dal punto di vista clinico, il rischio di sottodosaggio [63], e cioè di esporre il paziente HIV positivo a concentrazioni più basse di farmaco è sicuramente il problema più rilevante. Infatti, i generici nell'HIV vanno considerati con maggiore attenzione, per i seguenti motivi:

1. Un motivo è che la semplice bioequivalenza, ossia la presenza di identiche concentrazioni di farmaco nel generico, non necessariamente rappresenta un elemento sufficiente per la messa in commercio, senza alcuna seria validazione di farmacocinetica e di efficacia antivirale. La presenza di eccipienti diversi, o in concentrazioni diverse, può modificare l'assorbimento quantitativo, e/o il sito di assorbimento (gastrico o intestinale), con possibili effetti sulle concentrazioni del farmaco a livello del plasma, ma anche nel liquor e quindi nel sistema nervoso centrale.
2. Per l'HIV, al contrario dei generici per altre patologie croniche e non, come ipertensione, diabete, infiammazione (in cui il fattore dirimente è l'inefficacia, facilmente identificabile attraverso

indagini diagnostiche semplici, a cui si può porre rimedio modificando la terapia), il mancato controllo della replicazione virale, anche se parziale, potrebbe non essere immediatamente identificabile e produce resistenza. Questa è di per sé irreversibile; anche se controllata dall'uso di altri farmaci e associazioni, rimane e impedirà nel futuro l'uso di questi e altri farmaci della stessa classe. Inoltre, il sottodosaggio non solo può determinare il fallimento della terapia in corso ma, cosa ancor più grave, può favorire lo sviluppo di resistenza crociata per tutti i farmaci della stessa classe riducendo drasticamente il numero di opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento (un farmaco generico che fallisce può far fallire anche i farmaci branded della stessa classe).

3. Infine, oltre al problema per il paziente stesso, l'eventuale fallimento al trattamento in seguito a un mancato controllo della replicazione virale da parte del farmaco generico può aumentare notevolmente il rischio di trasmissione del virus (con o senza resistenza) ad altre persone.

Pertanto, un eventuale generico anche solo parzialmente inefficace, produce danno, nel caso delle patologie virali come l'HIV, molto maggiore rispetto ad altre patologie non infettive.

Il rischio di sovradosaggio [64], e cioè di esporre il paziente a concentrazioni più elevate di farmaco, anche se potenzialmente meno temibile, può invece favorire la comparsa di effetti collaterali con maggior frequenza rispetto a quanto atteso con il branded.

Più in generale, dato che l'HIV/AIDS è una malattia cronica, in cui il peggioramento del quadro clinico può non presentare sintomi immediati, esistono tutta una serie di problematiche specifiche connesse con il passaggio al farmaco generico che devono essere attentamente considerate e che, come vedremo, dipendono in grande misura dalle regole per certificare la bioequivalenza dei prodotti.

### ***Il problema psicologico***

Il problema psicologico dei pazienti nel cambiare la terapia passando ai farmaci equivalenti non può essere sottovalutato. Certo non è pensabile di rinunciare ai possibili risparmi di spesa ottenibili con il passaggio ai farmaci antiretrovirali generici, ma è certamente necessario considerare che per alcuni pazienti sieropositivi potrebbe essere effettivamente un problema cambiare farmaco e che il passaggio al generico, se non gestito dal punto di vista psicologico, può comportare in alcuni casi una pericolosa minore aderenza alla terapia.

### ***Il problema gestionale***

Il passaggio al farmaco antiretrovirale equivalente comporta la soluzione di una serie di problemi gestionali che possono avere importanti ripercussioni sulla vita dei pazienti, sui costi per i SSR sulla

organizzazione delle farmacie: il generico potrebbe essere distribuito in modo diverso da oggi, con problemi che potrebbero riguardare le farmacie e i pazienti, oppure il generico potrebbe essere meno curato dal punto di vista della distribuzione, con possibili problemi per l'aderenza alla terapia. Va infine considerato che rispetto al farmaco antiretrovirale alcuni elementi quali la confezione, il numero di somministrazioni, la comodità nel riconoscere la dose giornaliera, possono avere importanti ripercussioni sulla qualità della vita dei pazienti. Infatti, una delle conseguenze principali della introduzione di farmaci antiretrovirali equivalenti riguarderà, perlomeno in una fase iniziale, il possibile minor ricorso alle co-formulazioni, con conseguente aumento del pill burden, una riduzione potenziale dell'aderenza ai regimi che potrebbe impattare significativamente sull'efficacia della terapia [68].

### **Terza variabile: il tempo**

Affrontando un tema come l'introduzione di farmaci equivalenti per la cura di una patologia complessa il tempo rappresenta una variabile importante per diversi aspetti.

#### ***Attualità dei problemi sollevati***

Esistono timori relativamente alla introduzione dei farmaci equivalenti che da tempo la comunità scientifica e gli organi di controllo hanno affrontato; i timori di alcuni pazienti relativi al fatto che i farmaci "generici" non siano in assoluto sicuri o contengano poco principio possono considerarsi superati: esistono da tempo regole chiare sul concetto di bioequivalenza e le norme in grado di assicurare la sicurezza dei farmaci equivalenti sono state emanate ed aggiornate nel tempo dagli organismi di controllo.

Esistono, per contro, alcuni timori relativi al paventato eccessivo ribasso nel costo del farmaco generico, alla scarsa trasparenza dei sistemi di controllo, alla non certa equivalenza terapeutica nel caso di determinate patologie, come l'Aids, su cui anche comunità scientifica sembra abbastanza divisa e la normativa non sufficientemente stringente.

#### ***Farmaci registrati secondo regole diverse***

Esistono regolamenti emanati in periodi diversi, con requisiti di registrazione crescenti: la variabile tempo gioca un ruolo importante rispetto ai farmaci generici di più vecchia introduzione sul mercato.

### ***Problemi risolvibili nel breve/medio/lungo periodo***

E' necessario considerare che alcuni problemi riferiti all'introduzione di farmaci equivalenti, quali il costo e la rimborsabilità, si potranno affrontare in un lasso di tempo breve o comunque prima della messa in commercio del generico, altri invece comporteranno tempi più lunghi (le abitudini di medici e pazienti, la distribuzione), altri ancora avranno tempi decisamente più lunghi (l'approfondimento di eventuali effetti collaterali, lo studio delle intolleranze, le ripercussioni sulla aderenza alla terapia).

### **3. PROCEDURE PER LA COMMERCIALIZZAZIONE DI UN MEDICINALE EQUIVALENTE E NODI CRITICI**

Le linee guida per commercializzazione dei farmaci equivalenti regolamentano le procedure per poter dichiarare la bioequivalenza tra due prodotti: di seguito analizzeremo la normativa attualmente in vigore evidenziandone alcuni elementi che, con riferimento ai farmaci antiretrovirali, appaiono critici.

#### **Le linee guida**

Il problema sollevato dai pazienti sieropositivi sull'effettiva uguaglianza dei farmaci antiretrovirali ai prodotti di origine effettivamente si pone: due medicinali, per essere perfettamente uguali (nei limiti imposti dalle norme di buona preparazione) dovrebbero essere licenziati dallo stesso impianto di produzione, avere un'identica composizione, in principi attivi e in eccipienti, ed essere stati sottoposti alla stessa lavorazione tecnologica; il medicinale equivalente, invece, non è mai perfettamente uguale al prodotto imitato, ma solo "essenzialmente simile".

La ragione stessa del ricorso ai farmaci equivalenti risiede nel fatto che tra i due prodotti esistono alcune differenze, ma non sono tali da comportare risultati terapeutici significativamente differenti nella popolazione: in altri termini, il medicinale equivalente è, per definizione, terapeuticamente equivalente al prodotto imitato.

I test di bioequivalenza consistono nel dimostrare che le differenze di biodisponibilità, che inevitabilmente esistono tra due prodotti essenzialmente simili, non superino un certo intervallo di variazione. Secondo la letteratura, gli studi di bioequivalenza si possono considerare sufficientemente adeguati per stimare in modo surrogato l'equivalenza terapeutica tra due formulazioni, essenzialmente simili, contenenti lo stesso principio attivo: considerando nello specifico i farmaci antiretrovirali, tuttavia, alcune perplessità permangono.

Di seguito verrà quindi posta particolare attenzione alle possibili aree di incertezza riguardanti le fasi di valutazione dei farmaci antiretrovirali equivalenti utilizzati per la terapia dell'HIV/AIDS.

Tutte le linee guida Internazionali (Europee, Americane e Giapponesi) concordano sul fatto che il produttore di un medicinale equivalente che intenda ottenerne l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) sia dispensato dal presentare studi di efficacia e sicurezza in quanto "non vi sono ragioni per ipotizzare una diversa risposta clinica se la molecola in questione è la stessa in termini di composizione quali-quantitativa per farmaco generico e *branded*".

Gli enti regolatori richiedono invece prove documentate in grado di dimostrare che il medicinale equivalente sia prodotto in modo tale da garantirne la qualità, e che il profilo farmacocinetico del generico sia perfettamente sovrapponibile a quello del prodotto di riferimento *branded* (bioequivalenza). Questo perché anche se il principio attivo contenuto nel generico ha per definizione la stessa composizione quali-quantitativa del farmaco *branded*, spesso le due formulazioni differiscono per quanto concerne gli eccipienti (nella definizione di farmaco equivalente non si fa nessuna menzione sulla necessità di utilizzare gli stessi eccipienti). Risulta quindi necessario dimostrare che l'utilizzo di eccipienti diversi non modifichi le caratteristiche farmaceutiche (capacità di rilascio) e farmacocinetiche (profilo di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione) del principio attivo.

Le linee guida europee che stabiliscono le regole per il corretto svolgimento degli studi di bioequivalenza sono state aggiornate recentemente da EMA [1].

In base a quanto esplicitato in queste linee guida, due formulazioni potranno essere definite bioequivalenti se il 90% dell'intervallo di confidenza relativo al rapporto tra alcuni parametri farmacocinetici rientra in un intervallo di accettabilità compreso tra 80%-125%. Nell'ultimo aggiornamento delle linee guida EMA si trovano inoltre informazioni dettagliate sul disegno dello studio (preferibilmente in cross-over), le condizioni di somministrazione del farmaco (preferibilmente a digiuno), i criteri di selezione dei soggetti (preferibilmente soggetti volontari sani), come eseguire il campionamento dei prelievi per le valutazioni farmacocinetiche, ecc .

Per una visione dettagliata si rimanda al testo integrale di EMA [1], di seguito tratteremo alcuni aspetti della normativa che presentano alcuni elementi critici con riferimento alla effettiva bioequivalenza dei farmaci antiretrovirali.

## Metodologia degli studi di bioequivalenza e farmaci antiretrovirali

Il disegno dello studio indicato come ottimale dalle linee guida di EMA è di tipo *cross-over*, lo stesso paziente assume entrambe le formulazioni distanziate da un sufficiente periodo di wash-out, con somministrazione di una singola dose di medicinale.

In questo modo lo studio di bioequivalenza risulta condotto in condizioni lontane dalla realtà clinica: i parametri farmacocinetici valutati secondo le attuali linee guida per gli studi di bioequivalenza non risultano essere assolutamente rappresentativi di quanto avviene nella pratica clinica quotidiana, in cui il farmaco viene somministrato cronicamente al paziente. In una terapia cronica, infatti, lo stato "stazionario", o *steady state*, una condizione di equilibrio in cui si è instaurato un equilibrio tra la quota di farmaco somministrata e la quota di farmaco eliminata, si raggiunge solo dopo assunzioni costanti e ripetute del farmaco (almeno 5 emivite), e non certo dopo una singola somministrazione.

Nelle linee guida EMA viene inoltre indicata come metodologia di riferimento la valutazione della bioequivalenza di un generico somministrato in condizioni di digiuno. Laddove vi siano però già evidenze chiare su quale sia il modo migliore di assumere un dato antiretrovirale (per esempio *darunavir* che va assunto a stomaco pieno, oppure *didanosina* e *indinavir* che vanno assunti a stomaco vuoto in quanto il cibo ne riduce l'assorbimento) queste dovranno essere le condizioni ottimali per la valutazione della bioequivalenza dell'antiretrovirale generico.

La bioequivalenza tra un antiretrovirale *branded* e uno generico dovrebbe essere necessariamente dimostrata utilizzando disegni in *cross-over* che prevedano il raggiungimento dello *steady state* utilizzando disegni sperimentali che mimino il più possibile quella che poi sarà la somministrazione del farmaco come pratica clinica quotidiana. Cosa che oggi non avviene.

Nelle linee guida aggiornate da EMA manca inoltre una definizione univoca su quali siano i parametri farmacocinetici che devono essere necessariamente considerati in uno studio di bioequivalenza.

Mentre nel testo c'è accordo sull'obbligatorietà di valutare l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche nel tempo (AUC) e il picco di concentrazione massima ( $C_{max}$ ), non è altrettanto chiaro se il tempo corrispondente al picco di concentrazione massima ( $T_{max}$ ) debba essere valutato e soprattutto considerato come criterio per la definizione di bioequivalenza tra un generico e un *branded*.

La bioequivalenza di questo parametro è invece molto importante nella terapia antiretrovirale, in quanto uno spostamento nel tempo di picco dal farmaco *branded* al generico potrebbe giocare un



ruolo rilevante nel modificare l'entità delle note interazioni farmacologiche esistenti tra i diversi farmaci antiretrovirali.

### **Criteria per la scelta dei soggetti per gli studi di bioequivalenza**

Nell'ultimo aggiornamento delle linee guida emanate da EMA per la conduzione degli studi di bioequivalenza si legge che tali studi dovrebbero essere preferibilmente eseguiti in volontari sani, a meno che il farmaco oggetto dello studio non possieda una tossicità intrinseca tale da considerarne la somministrazione nel volontario non etica per motivi di *safety*.

Seguendo tali indicazioni, la bioequivalenza della stragrande maggioranza dei farmaci antiretrovirali generici in fase di prossima commercializzazione è stata quindi verificata nel volontario sano [4-29].

Questo pone un problema, poiché è ormai ben documentato in letteratura scientifica che la farmacocinetica dei farmaci antiretrovirali valutata nel volontario sano è significativamente diversa rispetto a quanto poi si osserva nel paziente HIV-positivo [30-32]. È stato dimostrato, infatti, che pazienti con HIV/AIDS trattati per esempio con inibitori delle proteasi o con efavirenz presentavano differenze significative nei principali parametri farmacocinetici (biodisponibilità relativa, AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ) rispetto a quanto misurato in volontari sani trattati con la stessa dose di farmaco.

Come sottolineato dagli stessi autori che hanno eseguito tali studi, questo implica che le valutazioni di farmacocinetica eseguite nel volontario sano devono essere necessariamente verificate e confermate anche nel paziente HIV positivo. Quindi, alla luce di quanto detto sopra, la bioequivalenza tra un antiretrovirale *branded* e uno generico deve essere necessariamente confermata anche nei pazienti affetti da HIV/AIDS prima che il farmaco generico possa essere considerato a tutti gli effetti bioequivalente.

In modo conforme con quanto dettato dalle linee guida EMA, i test di bioequivalenza, così come gli studi di farmacocinetica registrativi per i farmaci *branded*, vengono eseguiti praticamente sempre su soggetti con età maggiore di 18 anni e quindi non sempre rappresentativi dei pazienti per cui il farmaco è destinato. Di fatto non esistono studi di bioequivalenza per i farmaci antiretrovirali (generici e *branded*) che vengono comunemente impiegati in fascia pediatrica, non considerando quindi le profonde differenze esistenti tra la fisiologia dell'adulto e quella del bambino [33]. Emblematici in tal senso sono due studi pubblicati recentemente in cui è stato dimostrato che la farmacocinetica di combinazioni fisse di antiretrovirali – rispettivamente zidovudina/lamivudina/nevirapina nel primo studio [66] e zidovudina/lamivudina/abacavir nel



secondo [67] – cambiava significativamente nei pazienti HIV-1 positivi pediatrici semplicemente cambiando il tipo di formulazione farmaceutica, con differenze nell'esposizione ai singoli farmaci anche superiori al 50% [66,67].

Quanto appena detto vale anche nel paziente anziano. Una revisione della letteratura sulla terapia farmacologica nel paziente HIV positivo anziano pubblicata recentemente [62] ha evidenziato in modo chiaro come le modifiche nella farmacocinetica e nella farmacodinamica<sup>4</sup> della terapia antiretrovirale in questi soggetti sia un chiaro fattore di rischio per la comparsa di tossicità secondaria al trattamento farmacologico [62].

### **Criteri per la definizione di bioequivalenza nei farmaci a basso/medio indice terapeutico**

Esistono farmaci per i quali piccole variazioni nei parametri farmacocinetici possono comportare sensibili variazioni di efficacia e di sicurezza [34]: tali farmaci si definiscono a indice terapeutico ristretto (o basso). Da anni la comunità scientifica richiede che la bioequivalenza di formulazioni generiche di farmaci a basso/medio indice terapeutico venga dimostrata utilizzando criteri di accettabilità più ristretti. Questo tema è stato affrontato solo parzialmente nell'ultimo aggiornamento delle linee guida di EMA sugli studi di bioequivalenza. Nello specifico, e citando testualmente le linee guida:

- ✓ *“It is not possible to define a set of criteria to categorize drugs as narrow therapeutic index drugs and it must be decided case by case.”;*
- ✓ *In specific cases of products with a narrow therapeutic index, the acceptance interval of AUC should be tightened to 90-111%”*

Purtroppo, come si può facilmente evincere da quanto appena riportato, la mancanza di definizioni chiare su quali siano i farmaci da considerare a basso indice terapeutico e l'uso del condizionale ha

---

<sup>4</sup> Come noto la farmacodinamica studia gli effetti del farmaco sull'organismo, mentre la farmacocinetica studia in che modo l'organismo incide sugli effetti del farmaco, ossia come i farmaci vengono assorbiti, distribuiti, metabolizzati ed eliminati, tutti elementi che condizionano il raggiungimento ed il mantenimento di un'adeguata concentrazione di un farmaco nell'organismo.

lasciato i produttori di farmaci equivalenti sostanzialmente liberi di valutare in modo arbitrario l'indice terapeutico delle proprie molecole.

Maggior accordo sembra invece esistere sulla definizione dei farmaci considerabili ad indice terapeutico ampio: a tale definizione appartengono i farmaci il cui rapporto tra le concentrazioni considerate tossiche e quelle considerate efficaci sia maggiore di 10 [34]. Utilizzando questa definizione si può ragionevolmente concludere che nessuno degli antiretrovirali oggi in commercio possa essere considerato un farmaco ad indice terapeutico ampio. Tuttavia, emblematico è il fatto che tutti gli studi di bioequivalenza sui medicinali antiretrovirali pubblicati fino ad oggi [4-29] abbiano considerato come range di accettabilità 80-125%, e cioè lo stesso criterio di accettabilità considerato valido per i farmaci ad indice terapeutico ampio [Tavola 2].

Oggi esistono in commercio una trentina di farmaci antiretrovirali appartenenti a sottoclassi terapeutiche diverse (inibitori della trascrittasi inversa, inibitori della proteasi, inibitori dell'integrasi, ecc), questi farmaci differiscono per meccanismo di azione, efficacia e tossicità. Alcuni di essi hanno un profilo di tossicità molto basso (per esempio *raltegravir*), mentre altri presentano effetti collaterali importanti, spesso di tipo dose (o concentrazione) dipendente: basti pensare alla tossicità a livello del sistema nervoso centrale di *efavirenz*, ai rischi di anemia da *zidovudina*, ai gravi episodi di diarrea ritonavir utilizzato come booster, oppure alla litiasi renale come esempio di effetto tossico dose-dipendente da PI., ecc.

Alla luce di queste evidenze appare chiaro come, all'interno della classe dei farmaci antiretrovirali, esistano molecole con diverso indice terapeutico. Inoltre, indipendentemente dall'indice terapeutico, i diversi farmaci antiretrovirali presentano peculiarità, che devono necessariamente essere considerate nella pianificazione di studi di bioequivalenza. Le diverse classi di antiretrovirali differiscono infatti significativamente in termini di barriera genetica, emivita di eliminazione, capacità di superare la barriera ematoencefalica, variazioni del profilo farmacocinetico nel tempo e margine di tolleranza. Non appare quindi adeguato considerare indiscriminatamente lo stesso intervallo di accettabilità per la definizione di bioequivalenza per farmaci diversi caratterizzati da un differente profilo di tossicità e/o da una diversa potenza (o sensibilità) nella risposta, ed è dunque necessario identificare all'interno dei farmaci antiretrovirali le molecole più "critiche" e, per queste, eseguire studi di bioequivalenza utilizzando criteri di accettabilità più ristretti (90-111%). Giusto per fare un esempio, è tassativo che per farmaci con bassa barriera genetica (come per esempio per la classe degli NNRTI) i limiti di accettabilità per la bioequivalenza debbano essere particolarmente ristretti, onde evitare il rischio di comparsa di resistenza per tutti i farmaci della stessa classe.

### **Farmaci equivalenti e politerapia**

Il trattamento antiretrovirale è, allo stato attuale delle cose, una terapia cronica basata sulla somministrazione concomitante di più farmaci, spesso co-formulati nella stessa forma farmaceutica. Il tema della terapia combinata, tuttavia, non viene affrontato dalle linee guida di EMA sugli studi di bioequivalenza.

Considerato che gli eccipienti possono differire significativamente da generico a *branded* e possono modificare la disponibilità del farmaco, e che la farmacocinetica del farmaco co-formulato può differire rispetto al farmaco singolo, è necessario dimostrare la bioequivalenza tra un antiretrovirale *branded* e uno generico in regimi di politerapia, ed eventualmente in co-somministrazione, che si avvicinino il più possibile alle condizioni di *real life* clinica. Molti dei farmaci antiretrovirali oggi in commercio, quando somministrati in regimi di politerapia, agiscono da “modulatori” enzimatici (come induttori o inibitori) del proprio metabolismo e/o di quello di altri farmaci, il cui effetto raggiunge però un livello massimo solo dopo alcuni giorni/settimane dall’inizio della terapia. Alla luce di questo fatto, appare evidente che non sia sufficiente dimostrare la biodisponibilità tra due formulazioni dello stesso principio attivo dopo somministrazione di una dose singola, ma si debba verificare l’effetto induttivo/inibitorio di entrambe le formulazioni sul metabolismo di altri farmaci in condizioni di steady state.

Rimane inoltre aperto il tema di come si potranno in futuro trattare pazienti oggi in terapia con formulazioni *branded* contenenti più principi attivi in un unico prodotto di cui solo un componente sarà disponibile come generico.

### **Il monitoraggio terapeutico dei farmaci antiretrovirali**

Il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) consiste essenzialmente nella determinazione delle concentrazioni di farmaco in una matrice biologica facilmente accessibile (solitamente nel plasma) e nell’eventuale variazione della posologia sulla base di tali risultanze. Il presupposto fondamentale dell’applicazione clinica del TDM è rappresentato dall’utilità dell’informazione ottenibile dal dosaggio plasmatico di un dato medicinale. La concentrazione plasmatica del farmaco dovrà essere infatti correlabile all’efficacia e/o alla tossicità dello stesso, in modo da fornire al clinico suggerimenti pratici in merito alle eventuali ed opportune variazioni di dosaggio. Nella normale pratica clinica il parametro farmacocinetico che viene solitamente utilizzato quando si voglia applicare il TDM per un dato farmaco è la concentrazione “di valle” (traduzione poco felice del termine inglese trough, definita anche come  $C_{\text{basale}}$ ,  $C_0$  o  $C_{\text{min}}$ ). Tale parametro identifica la

concentrazione di farmaco misurata immediatamente prima della somministrazione di una nuova dose di farmaco (solitamente quella mattutina).

Attualmente il possibile ruolo del TDM come ottimizzazione della terapia antiretrovirale è notevolmente dibattuto [35-37]. Per alcuni farmaci (prevalentemente inibitori delle proteasi come *atazanavir*, *lopinavir*, ecc) esistono già evidenze scientifiche solide a supporto dell'utilità del TDM, mentre per altri le evidenze non sono ancora conclusive (come gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa). Di fatto le linee guida DHHS [38] da diversi anni indicano dei livelli di concentrazioni minime per alcuni farmaci antiretrovirali che dovrebbero essere raggiunte e mantenute al fine di ottimizzare la risposta dei pazienti HIV al trattamento farmacologico. Come detto sopra, tali concentrazioni si riferiscono alle concentrazioni di farmaco "basali", misurate la mattina prima della somministrazione di una nuova dose di farmaco. La misura delle concentrazioni basali di alcuni antiretrovirali è inoltre fondamentale anche per il calcolo del quoziente inibitorio, un parametro proposto per l'ottimizzazione della terapia antiretrovirale e che si è dimostrato essere un ottimo predittore di risposta terapeutica nel paziente affetto da HIV/AIDS [39,40]. Il calcolo e la verifica del quoziente inibitorio è quindi importante per poter valutare il margine di efficacia di ogni singolo farmaco antiretrovirale.

Si dovrà quindi verificare oltre ad AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , la bioequivalenza del generico con il prodotto di riferimento anche per le concentrazioni plasmatiche "di valle", almeno per quei farmaci antiretrovirali in cui è stato riconosciuto un valore del TDM.

#### 4. PROBLEMI CONNESSI ALL'USO DI FARMACI ANTIRETROVIRALI EQUIVALENTI

##### La risposta del paziente in terapia

Dall'analisi delle linee guida per la dichiarazione di bioequivalenza si evidenzia come gli specialisti possano incontrare problemi ancora non risolti con l'introduzione dei farmaci antiretrovirali generici. I problemi sono essenzialmente riconducibili al modo in cui il generico funzionerà con il singolo paziente, oggi in equilibrio con l'assunzione del farmaco di marca, e a come la politerapia potrà reagire con l'introduzione del farmaco generico.

Il primo problema nasce dal fatto che la bioequivalenza di popolazione non fornisce alcuna informazione circa la probabilità che la risposta del singolo paziente a due formulazioni sia equivalente; a metodologia utilizzata attualmente negli studi di bioequivalenza, consente di stimare la "bioequivalenza media" e la "bioequivalenza di popolazione" ma non consente di valutare la

"bioequivalenza individuale". Questo significa che il medico e il paziente che utilizzino un farmaco "bioequivalente" possono aspettarsi un risultato terapeutico "mediamente equivalente" nella popolazione complessiva degli utilizzatori, senza però poter contare su informazioni adeguate circa la probabilità che la risposta del singolo paziente alle due formulazioni diverse (farmaco di riferimento e generico bioequivalente) sia la stessa.

Per poter fare questa previsione occorrerebbe stimare la bioequivalenza individuale, ossia la bioequivalenza entro soggetto, e valutare in quale percentuale i singoli soggetti rispondono in modo equivalente al prodotto generico ed al prodotto brevettato. La biodisponibilità individuale si configurerebbe come il criterio fondamentale per poter applicare la norma della sostituibilità tra formulazioni nel corso di un trattamento in atto, senza pregiudicare il profilo terapeutico e di sicurezza ottenuti con la prima formulazione.

La dimostrazione della bioequivalenza di popolazione assume una significativa importanza solo al momento di scegliere se iniziare un nuovo trattamento con un farmaco antiretrovirale generico piuttosto che con il prodotto *brand*, poiché in questo caso può assicurare il medico che può attendersi un risultato terapeutico mediamente equivalente nella popolazione dei suoi pazienti tra i due prodotti; questo però non vale, o almeno presenta indici di incertezza superiori, nel caso del passaggio dal farmaco di marca al farmaco equivalente in un paziente già in terapia.

### **La sostituibilità tra i diversi generici**

Poiché in sostituzione di un farmaco antiretrovirale branded possono essere introdotti diversi farmaci equivalenti, un aspetto essenziale da considerare è la criticità del passaggio da un generico all'altro. La sostituzione può avvenire per diversi motivi, dal trasferimento del paziente da una struttura ospedaliera all'altra a una decisione del farmacista ospedaliero di acquistare prodotti diversi, a una difficoltà di approvvigionamento di un determinato farmaco generico.

Il problema nasce dal fatto che i test di bioequivalenza sono fatti solo tra il singolo prodotto generico e il prodotto brand e questa modalità di analisi non garantisce che due o più generici dello stesso brand siano tra loro bioequivalenti. In base a quanto dettagliato nelle linee guida di EMA, infatti, non è richiesta la dimostrazione di bioequivalenza tra le diverse formulazioni generiche, ma solo la bioequivalenza di ogni generico con il farmaco branded.

Questa carenza fa sì che il paziente in terapia cronica possa essere trattato con diverse formulazioni generiche intercambiabili, aumentando di fatto il rischio di eccessiva sovra o sottoesposizione alla molecola attiva. Un esempio può spiegare meglio il problema: un paziente in terapia con il farmaco generico "A" (che ha una bioequivalenza dell'81% rispetto al branded) cambia la struttura

ospedaliera, che gli sostituisce il generico "A" con il generico "B" (che ha una bioequivalenza dell'124% rispetto al branded). Entrambi i medicinali generici sono a tutti gli effetti bioequivalenti con il farmaco branded, risulta però altrettanto ovvio che tali medicinali non sono tra loro bioequivalenti, essendo la differenza tra loro ben superiore al 20%. Quindi, per il semplice fatto di aver cambiato ospedale, di fatto il nostro paziente pur assumendo correttamente la stessa dose di medicinale sarà sottoposto ad una variazione dell'esposizione giornaliera al farmaco del 50%! Questo implicitamente vuol dire che pazienti seguiti in diverse strutture ospedaliere, oppure anche dalla stessa struttura ma che in base alle diverse gare modifichi i piani terapeutici, potrebbero essere sottoposti a modifiche significative nella terapia e soprattutto nell'esposizione giornaliera ai diversi farmaci antiretrovirali, con possibili episodi prolungati di sovra e/o sottoesposizione alla terapia ed un conseguente aumentato rischio di comparsa di tossicità e/o di resistenze.

Per evitare tali problemi si dovrebbero evitare continue sostituzioni tra diversi medicinali generici contenenti lo stesso principio attivo oppure, in alternativa, si dovrebbe avere accesso ai dati di bioequivalenza di ogni medicinale antiretrovirale generico commercializzato.

In materia di sostituibilità le linee guida EMA citano testualmente "this guideline does not cover aspects related to generic substitution as this is subject to National regulation" [1]: è quindi certamente importante che AIFA affronti il problema della sostituibilità tra i diversi generici.

Se poi è vero che il passaggio tra il farmaco di marca e una formulazione generica deve essere iniziato solo dallo specialista, è molto importante che anche ogni passaggio tra diverse formulazioni generiche sia deciso dall'infettivologo e sia accompagnato da un attento monitoraggio della risposta del singolo paziente alla nuova terapia.

Questo comporta che ogni passaggio da un farmaco antiretrovirale generico all'altro debba essere evitato in assenza di un'espressa indicazione dello specialista o, nel caso si rendesse comunque necessario, che l'infettivologo ne debba essere immediatamente informato.

Una volta informato della sostituzione della formulazione generica prescritta, lo specialista potrà prendere tutte le misure necessarie per verificare la reazione del paziente al nuovo farmaco. Solo attraverso un appropriato monitoraggio terapeutico, infatti, sarà possibile garantire che l'esposizione sistemica al farmaco sia mantenuta all'interno della finestra terapeutica.

Attualmente però nessun Paese ha un sistema affidabile per informare il medico di un potenziale cambiamento dal farmaco brand al generico, oppure da una formulazione generica ad un'altra. A causa della mancanza di un tale sistema di controllo, la capacità del medico di monitorare e salvaguardare tutte le modifiche dipende essenzialmente dal paziente e dalla sua capacità di riferire correttamente e tempestivamente allo specialista in merito alla terapia assunta.

Ovviamente affidare al paziente la responsabilità di avvertire lo specialista del passaggio dal generico prescritto ad un altro farmaco equivalente non appare un metodo convincente, soprattutto nel caso dell'HIV, che presenta specificità importanti relativamente alla tipologia e storia di alcuni pazienti.

### **Possibilità di scelta tra farmaci equivalenti**

Se è universalmente accettata l'importanza della sostituibilità tra il farmaco antiretrovirale di riferimento e un farmaco antiretrovirale generico bioequivalente, nel caso delle terapie antiretrovirali sarebbe opportuno che l'infettivologo potesse disporre di più alternative bioequivalenti, conoscendo per ognuno dei singoli prodotti alternativi il *range* di scostamento dei parametri di confronto e le modalità di interazione con gli altri farmaci, onde poter definire una terapia mirata così come possibile con il farmaco *brand*.

Anche in questo caso sarebbe dunque essenziale per lo specialista poter conoscere i dati di bioequivalenza di ogni medicinale antiretrovirale generico commercializzato.

### **Le modalità di commercializzazione e somministrazione**

Evidenziato come dal punto di vista della bioequivalenza tra farmaco antiretrovirale di origine e farmaco generico sia necessario intervenire per modificare le procedure di verifica, rendendole più severe e più orientate ad accertare la reale sostituibilità tra farmaci nelle condizioni di effettivo utilizzo, altre preoccupazioni dei pazienti riguardano le modalità di somministrazione e di commercializzazione, elementi in grado di incidere sulla qualità della loro vita.

Una prima preoccupazione è che, nel tempo, l'introduzione dei farmaci generici a costi molto inferiori a quelli del prodotto brandizzato possa comportare l'introduzione di un ticket per l'acquisto del farmaco di origine, con un aggravio di costi per i pazienti che dovessero necessitare del prodotto di marca.

Una seconda preoccupazione è che i canali di messa in commercio del generico siano meno controllati, con rischi relativamente alla possibilità di trovare in farmacia i farmaci antiretrovirali generici con regolarità. Anche questo timore non è privo di un certo fondamento, poiché esiste la possibilità che i farmacisti possano essere indotti, dalle politiche commerciali delle aziende farmaceutiche che producono i farmaci generici, a tenere solo un tipo di generico, cambiando nel tempo il tipo di prodotto venduto.

Un'ultima preoccupazione riguarda il fatto che, al di là di una medesima efficacia terapeutica, il farmaco generico abbia modalità di assunzione peggiori di quello "brand", un aspetto che nel caso della cura dell'Aids è molto rilevante: modificare le modalità di assunzione del farmaco può



incidere in modo significativo sulla aderenza alla terapia e quindi, anche in questo caso, si tratta di un timore di cui tenere conto.

### **Il perfetto equivalente farmaceutico**

I problemi sollevati sarebbero ovviamente risolti nel caso venissero commercializzati dei farmaci equivalenti perfettamente identici al farmaco *originator*.

Questo potrebbe essere fatto o dall'azienda produttrice del farmaco di cui scade il brevetto, o da un'altra azienda, con problemi diversi.

Nel caso fosse l'azienda produttrice del farmaco *brand*, si tratterebbe di capire la compatibilità dell'operazione in termini di costi e di ritorno economico, fattori essenzialmente dipendenti dalle decisioni di AIFA.

Nel caso fosse un'altra azienda si porrebbe invece il problema della liceità della produzione di un farmaco equivalente composto dal medesimo principio attivo e dal medesimo eccipiente.

Il codice civile italiano prevede, all'art. 2598 che "compie atti di concorrenza sleale chiunque imiti servilmente i prodotti di un concorrente, o compia con qualsiasi altro mezzo atti idonei a creare confusione con i prodotti e con l'attività di un concorrente".

La copia servile del farmaco dovrebbe rientrare nella disposizione dell'articolo 2598, ma la Corte di Cassazione civile (sezione I, 27.2.2004, n. 3967) ha molto ridimensionato la fattispecie, ritenendo che "[...] *l'imitazione rilevante ai fini della concorrenza sleale per confondibilità non si identifica con la riproduzione di qualsiasi forma del prodotto altrui, ma solo con quella che cade sulle caratteristiche esteriori dotate di efficacia individualizzante e cioè idonee, proprio in virtù della loro capacità distintiva, a ricollegare il prodotto ad una determinata impresa*"

Questo importa che essendo comunque la confezione del medicinale equivalente del tutto differente da quella del farmaco brevettato, non si porrebbe alcun problema nella produzione di farmaci equivalenti perfettamente copiati dal farmaco di cui è scaduto il brevetto.

Il problema sarebbe quello dei costi, poiché per produrre un farmaco identico sarebbe necessario produrre un equivalente farmaceutico con tutte le medesime caratteristiche di quello originale, mentre, dovendo sottostare unicamente alle prove di bioequivalenza, qualunque azienda produttrice potrebbe avere convenienza a considerare formulazioni alternative meno onerose.

Questa considerazione apre ad un ultimo aspetto critico, relativo al costo di produzione dei preparati bioequivalenti, al loro prezzo ed alla sostenibilità economica della produzione.



Il divario di costo tra il farmaco di marca e il generico può derivare essenzialmente da due fattori: il ricarico che il farmaco brand ha per l'attività di ricerca sostenuto dall'azienda che lo ha brevettato e i costi di produzione per superare i controlli di qualità svolte dalle Agenzie di controllo.

Esiste un concreto rischio che sotto una certa soglia di prezzo il farmaco generico finisca per costare meno non solo perché non gravato dai costi della ricerca, ma anche perché prodotto con livelli di qualità inferiori al farmaco da cui deriva, e questo è il timore più sentito da pazienti e operatori sanitari.

### **Qualità e performance del medicinale generico nel tempo**

Successivamente alla concessione dell'AIC, durante il periodo di commercializzazione del medicinale equivalente la qualità farmaceutica e la bioequivalenza del prodotto dovrebbe mantenersi costante nel tempo e aderente alle informazioni quali-quantitative contenute nel dossier tecnico-scientifico depositato presso l'autorità regolatoria che ha concesso l'AIC.

Alcuni dati presenti nella letteratura medico-scientifica internazionale, tuttavia, concorrono a sostenere l'ipotesi che nei mercati farmaceutici di vari Paesi, accanto a farmaci equivalenti di buona qualità siano presenti anche farmaci equivalenti di scarsa qualità [41-52].

Nello specifico, tali studi hanno evidenziato criticità relative a formulazioni generiche in fase post-marketing per quanto concerne la risposta clinica al trattamento, la mancata conferma di bioequivalenza e/o risultati su test di dissoluzione ed altri studi in vitro non conformi con quanto riportato nel dossier registrativo.

Va naturalmente detto che, per contro, esiste un'ampia letteratura scientifica che documenta un'equivalenza clinica e farmacocinetica tra medicinali generici e branded.

L'esistenza di situazioni di non conformità del prodotto generico impongono comunque la necessità di porre in atto rigorose procedure periodiche di controllo post-marketing, volte a verificare la continua sussistenza dei requisiti d'idoneità degli impianti di produzione dei farmaci equivalenti e la qualità dei prodotti medicinali equivalenti presenti nel mercato farmaceutico, che tutelino non solo il paziente ma anche i produttori di farmaci equivalenti di qualità ottimale.

## **5. I DATI ATTUALI RELATIVI AI FARMACI ANTIRETROVIRALI EQUIVALENTI**

Come indicato in Tavola 1, i primi farmaci antiretrovirali branded di cui scadrà a breve il brevetto sono lamivudina, zidovudina e nevirapina. Per tutte queste molecole, così come per altre, negli ultimi anni sono state sviluppate formulazioni generiche. In letteratura sono disponibili molti degli

studi di bioequivalenza effettuati con tali formulazioni: la Tavola 2 riassume gli studi pubblicati su riviste scientifiche con *peer review* in questo ambito.

Come si può osservare dalla Tavola, la maggior parte degli studi di bioequivalenza è stata eseguita su volontari sani in cui le valutazioni di farmacocinetica sono state eseguite dopo la somministrazione di una dose singola di farmaco, e quindi in condizioni non di *steady state*. Con questo approccio, più dell'80% delle formulazioni generiche di antiretrovirali è risultata bioequivalente [4-29]. Lo scenario però cambia completamente nei pochi casi (n=6) in cui gli studi di bioequivalenza sono stati condotti in condizioni di *steady state* direttamente nel paziente affetto da HIV/AIDS [53-56,58,59].

Emblematico è il caso di Triomune 40<sup>TM</sup>. Nel primo studio [53], con disegno in cross-over, allo *steady state* eseguito su 12 pazienti HIV-positivi, sono state confrontate due formulazioni contenenti dosi fisse di lamivudina, stavudina e nevirapina (formulazione *branded* versus Triomune 40). Le valutazioni di farmacocinetica hanno evidenziato una non-bioequivalenza (valutata utilizzando come intervallo di accettabilità 80-125%) della formulazione generica rispetto al medicinale *branded*. In particolare l'assunzione del generico si associava a concentrazioni significativamente più elevate di stavudina. Una seconda valutazione della stessa formulazione generica ha confermato la non-bioequivalenza rispetto al prodotto di riferimento [54]. Anche in questo caso le differenze più marcate si sono osservate con la stavudina: in questo studio però l'assunzione del medicinale generico si associava a concentrazioni di stavudina significativamente più basse rispetto al medicinale *branded*. Gli stessi autori hanno successivamente ripetuto lo studio di bioequivalenza di Triomune utilizzando una casistica maggiore di pazienti [55], confermando la non bioequivalenza della formulazione generica. In questo caso le differenze maggiori si sono avute nelle concentrazioni plasmatiche di lamivudina, significativamente più basse nel generico. Un quarto studio è stato eseguito più recentemente, in cui la farmacocinetica di Triomune è stata confrontata con formulazioni generiche singole e con il farmaco *branded* in 18 bambini HIV-positivi del Malawi [56]. Anche in questo caso, lo studio ha evidenziato problemi di bioequivalenza della formulazione generica particolarmente evidenti nei soggetti pediatrici con peso inferiore ai 12 Kg: in questi soggetti le concentrazioni di lamivudina e nevirapina erano significativamente inferiori rispetto al medicinale *branded*. Gli studi citati in precedenza sono stati eseguiti su pazienti Africani; ciò implica che non si possa concludere che i risultati ottenuti siano necessariamente applicabili anche in soggetti Caucasiche e/o in pazienti di diverse etnie. Detto questo, abbiamo quindi una formulazione in cui gli studi di bioequivalenza sono stati eseguiti con una corretta metodologia, i cui risultati sono stati pubblicati su riviste scientifiche con *peer-review*, dimostrando unanimemente

la non bioequivalenza del prodotto. Nonostante questo, questa formulazione viene ancora largamente utilizzata soprattutto nei Paesi in via di sviluppo [57].

Anche con gli altri due studi di bioequivalenza eseguiti nel paziente HIV-positivo non riguardanti Triomune i dubbi metodologici e scientifici superano di gran lunga le certezze. Infatti in uno studio sono state confrontate le concentrazioni plasmatiche basali di lopinavir e ritonavir prima e dopo lo switch dal farmaco branded al generico [58]: la sperimentazione non ha evidenziato differenze importanti per quanto concerne lopinavir, mentre le concentrazioni minime di ritonavir sono risultate significativamente maggiori nella formulazione *branded*. Nessuna valutazione è stata però eseguita sugli altri principali parametri farmacocinetici (AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ). Nell'altro studio pubblicato le valutazioni di bioequivalenza tra due formulazioni di nevirapina sono state eseguite su 11 pazienti, le linee guida EMA richiedono un minimo di 12 soggetti valutati, a cui è stata somministrata una dose singola di ognuna delle due formulazioni (no *steady state*). Il farmaco generico è risultato bioequivalente in base ai valori di AUC ma non per il  $C_{max}$  [59].

Alla luce di tali evidenze, sarebbe auspicabile che gli enti regolatori istituissero sistemi (gruppi di lavoro, tavoli di esperti, commissioni, ecc) di valutazione obiettiva degli studi di bioequivalenza, che vigilino sull'adeguatezza dei disegni sperimentali, sul valore scientifico dei risultati, e che abbiano il potere di impedire la commercializzazione e l'utilizzo di quei farmaci antiretrovirali generici quando non vi siano dati scientifici obiettivi sulla loro bioequivalenza.

## 6. PROPOSTE OPERATIVE PER UN MONITORAGGIO ATTIVO DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI EQUIVALENTI

Nella sessione precedente sono state evidenziate alcune aree di criticità concernenti il farmaci antiretrovirali equivalenti. In questa sessione si partirà proprio dalle criticità appena evidenziate cercando di fornire proposte operative per risolvere le attuali lacune legislative e metodologiche.

### Valutazione del disegno sperimentale degli studi di bioequivalenza

Sarà necessario che la bioequivalenza venga inizialmente dimostrata nel volontario sano in almeno 2 studi indipendenti, con disegno in cross-over in cui le valutazioni farmacocinetiche siano eseguite allo *steady-state* e in condizioni di somministrazione del farmaco che mimino la normale pratica clinica. La bioequivalenza dovrà essere dimostrata per tutti i principali parametri farmacocinetici ( $C_0$ , AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , emivita). Successivamente tale bioequivalenza dovrà essere confermata

anche nel paziente HIV positivo, monitorando le concentrazioni plasmatiche di farmaco in regime di terapia cronica.

Inoltre, la scelta dei limiti da considerare per la definizione di bioequivalenza (80-125% o 90-111%) dovrà essere fatta solo dopo aver stabilito l'indice terapeutico e il livello di criticità di ogni singolo antiretrovirale (per farmaci con bassa barriera genetica o con basso indice terapeutico i limiti di accettabilità per la bioequivalenza dovranno essere necessariamente più ristretti).

### **Trasparenza dei dati di bioequivalenza**

Tutti gli studi di bioequivalenza che riguardino medicinali che si intendono commercializzare in Italia dovranno essere dichiarati a priori, anche se condotti al di fuori dell'Italia. I risultati dettagliati di tali studi dovranno essere resi pubblici, e facilmente accessibili a chiunque (pazienti, associazioni onlus, società scientifiche, ecc).

### **Creazione di una commissione di esperti con poteri esecutivi**

Per evitare scenari come quello sopra descritto, relativi alla formulazione Triomune, si dovrà costituire una commissione di esperti i cui compiti riguarderanno la definizione dell'indice terapeutico dei singoli farmaci antiretrovirali e la valutazione dell'adeguatezza dei disegni sperimentali utilizzati per gli studi di bioequivalenza e dei relativi risultati, con il potere di impedire la commercializzazione di medicinali equivalenti risultati non conformi allo standard.

### **Controllo della sostituibilità tra i diversi generici disponibili**

Come sottolineato in precedenza, i test di bioequivalenza sono fatti tra il singolo prodotto equivalente ed il prodotto branded. Questa situazione non garantisce che due o più equivalenti dello stesso farmaco di riferimento siano tra loro bioequivalenti. Negli Stati Uniti questo problema è stato già affrontato, mediante l'aggiornamento continuo di un Orange Book (documento accessibile online che fornisce un elenco pubblico di informazioni dettagliate ed aggiornate sui farmaci commercializzati negli Stati Uniti) in cui vengono periodicamente riportate tutte le bioequivalenze studiate, indicando per ogni farmaco equivalente la sua sostituibilità con altri prodotti generici.

È auspicabile la creazione di un sistema analogo anche a livello nazionale e/o europeo. In mancanza di ciò, la continua sostituzione di un medicinale con altri generici deve essere evitata.

### **Verifica continua della qualità del medicinale generico**

Le autorità regolatorie italiane dovranno adottare procedure di controllo post-marketing sulla qualità dei medicinali equivalenti, mediante:

- ✓ intensificazione di verifiche ispettive presso i siti di produzione del generico (verifica della provenienza delle materie prime, delle diverse fasi di produzione ecc);
- ✓ analisi farmaceutiche periodiche sul prodotto finito per valutare la purezza e la titolazione dei medicinali (non solo quelli presenti nei siti di produzione ma anche i prodotti presenti nelle farmacie);
- ✓ eventuale ripetizione delle valutazioni di farmacocinetica per confermare i dati di bioequivalenza prodotti in fase registrativa in caso di dubbi e/o inconsistenze evidenziatesi dalle verifiche suggerite nei punti precedenti.

Come già sottolineato in precedenza, i risultati di tali valutazioni dovranno essere resi pubblici, e facilmente accessibili da chiunque.

### **Verifica clinica del medicinale generico**

L'ottenimento dell'AIC per un medicinale equivalente non richiede la presentazione di studi di efficacia e/o di sicurezza in quanto la molecola è già nota. Pur mantenendo valida questa premessa, qualcosa si può e si deve fare per verificare la risposta clinica di pazienti che iniziano una nuova terapia antiretrovirale con un farmaco generico. Queste sono alcune proposte:

- ✓ potenziare programmi di farmacovigilanza sui farmaci antiretrovirali equivalenti, mirati a stimolare non solo le segnalazioni spontanee di eventuali eventi avversi (attualmente le schede ministeriali per la segnalazione di eventi avversi non prevedono la possibilità di inserire se il farmaco è branded o generico, e nemmeno quale sia la casa produttrice), ma anche di casi di inefficacia terapeutica;
- ✓ sottoporre i farmaci antiretrovirali equivalenti che arriveranno in commercio a monitoraggio attivo nazionale, creando sistemi sul tipo "ONCO-AIFA" in cui l'utilizzo di alcuni farmaci oncologici richiede la compilazione di schede di raccolta dati (in cui è richiesta la raccolta anche di dati di efficacia!). Tali approcci avranno la doppia finalità di consentire la verifica dell'appropriato uso di questi farmaci e di produrre dati sulla loro efficacia e sicurezza nella pratica clinica, dati che potranno in alcuni casi essere utili a integrare le conoscenze emerse dalle sperimentazioni condotte ai fini regolativi.

## **Linee guida per il passaggio al farmaco equivalente**

Nelle Linee Guida per la cura dell'infezione da HIV e dell'AIDS è opportuno vengano indicate le modalità diagnostiche da attivare al momento del passaggio dal farmaco di origine al farmaco equivalente.

## **7. CONCLUSIONI**

I medicinali antiretrovirali equivalenti possono sicuramente rappresentare una risorsa molto importante per le economie nazionali e sopranazionali, ed è evidente come ogni possibile strumento per il contenimento del costo delle terapie debba essere perseguito ed accolto dalla comunità scientifica e dai pazienti.

Le linee guida attuali per la valutazione di tali farmaci, tuttavia, presentano, soprattutto con riferimento alla terapia antiretrovirale, lacune ed aree di incertezza su alcuni aspetti molto importanti, tra cui spiccano i temi della sostituibilità tra generico e generico e dei criteri utilizzati per le valutazioni pre e post-marketing di tali prodotti.

Il presente documento si vuole quindi porre come uno strumento di confronto con le autorità regolatorie per favorire l'introduzione sul nostro mercato di farmaci antiretrovirali generici la cui equivalenza con i medicinali branded sia provata in modo metodologicamente corretto.

Il fine unico che ha guidato la stesura di questo documento, sganciato da qualsiasi logica e interesse economico, è rappresentato dalla tutela del paziente, promuovendo la commercializzazione di farmaci sicuri ed efficaci, che si possano tradurre in un sicuro beneficio per il paziente affetto da HIV/AIDS.

8. TAVOLE

**Tavola 1**

<b>Principio Attivo</b>	<b>Nome Commerciale</b>	<b>Scadenza CCP</b>
lamivudina	Epivir	8/8/2011
nevirapina	Viramune	4/2/2013
lamivudina/AZT	Combvir	18/3/2013
efavirenz	Sustiva	20/11/2013
ritonavir	Norvir	9/9/2012
emtricitbina	Emtriva	31/1/2016
abacavir	Ziagen	9/7/2014
enfuvirtide	Fuzeon	30/4/2018
lopinavir/ritonavir	Kaletra	14/12/2015
darunavir	Prezista	24/8/2018
atazanavir	Reyataz	4/3/2019
fosamprenavir	Telzir	11/7/2019
etravirina	Intelence	27/8/2023
maraviroc	Celsentri	17/9/2022
raltegravir	Isentress	20/12/2022
abacavir/lamivudina	Kivexa	18/12/2019
tenofovir/emtricitabina	Truvada	21/2/2020
efavirenz/emtricitabina/tenofovir	Atripla	3/8/2018

Tavola 2

<b>Studi di BE* pubblicati (2001-2011)^</b>	<b>32</b>
✓ <u>Studi di BE eseguiti nel volontario sano</u>	26
- Studi con limiti per BE fissati a 80-125%	26
- Studi con limiti per BE fissati a 90-111%	0
- Studi eseguiti allo steady state	0
- Studi che hanno dimostrato BE	22
✓ <u>Studi di BE eseguiti nel paziente HIV</u>	6
- Studi con limiti per BE fissati a 80-125%	6
- Studi con limiti per BE fissati a 90-111%	0
- Studi eseguiti allo steady state	5
- <b>Studi che hanno dimostrato BE</b>	<b>0</b>

\*BE: bioequivalenza,

^fonte PUBMED [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Guideline on the investigation of bioequivalence: revision 1 (London, 20 January 2010). European Medicines Agency (EMA).
2. Uso dei Medicinali in Italia –Rapporto Nazionale Anno 2010. (OSMED).
3. Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet*. 2010 Jul 3;376(9734):49-62.
4. Yerino GA, Halabe EK, Zini E, Feleder EC. Bioequivalence study of two oral tablet formulations containing tenofovir disoproxil fumarate in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2011;61:55-60.
5. Zhu Y, Zhang Q, Yu C, Zou J, Yang X, Hu Y. Relative bioavailability of two formulations of nevirapine 200-mg tablets in healthy Chinese male volunteers: a single-dose, randomized-sequence, open-label, two-way crossover study. *Clin Ther*. 2010;32:2258-64.
6. de Kanter CT, Colbers EP, Fillekes Q, Hoitsma A, Burger DM. Pharmacokinetics of two generic co-formulations of lopinavir/ritonavir for HIV-infected children: a pilot study of paediatric Lopimune versus the branded product in healthy adult volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:538-42.
7. Chachad S, Lulla A, Malhotra G, Purandare S. Bioequivalence evaluation of a fixed dose combination lamivudine + stavudine tablet with concurrent administration of lamivudine tablet and stavudine capsule in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2009;59:537-40.
8. Derakhshandeh K, Sohrabi A. Pharmacokinetic study and comparative bioavailability of two nelfinavir tablet formulations in Iranian healthy volunteers after a low-dose administration. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47:491-8.
9. Chachad S, Lulla A, Malhotra G, Purandare S. Bioequivalence study of two fixed dose combination tablet formulations of lopinavir and ritonavir in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2009;59:263-8.
10. Monif T, Reyar S, Tiwari HK, Tippabhotla SK, Khuroo A, Thudi NR, Ahmed S, Raghuvanshi R. A single-dose, randomized, open-label, two-period crossover bioequivalence study comparing a fixed-dose pediatric combination of lamivudine and stavudine tablet for oral suspension with individual liquid formulations in healthy adult male volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2009;59:104-8.
11. Dos Reis Serra CH, Mori Koono EE, Kano EK, Schramm SG, Armando YP, Porta V. Bioequivalence and pharmacokinetics of two zidovudine formulations in healthy Brazilian volunteers: an open-label, randomized, single-dose, two-way crossover study. *Clin Ther*. 2008;30:902-8.
12. Tippabhotla SK, Thudi NR, Raghuvanshi R, Khuroo AH, Gurule S, Mishra S, Monif T, Lao VK. A bioequivalence study comparing two formulations of lopinavir/ritonavir capsules. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:204-10.

13. Monif T, Rao Thudi N, Koundinya Tippabhotla S, Khuroo A, Marwah A, KumarShrivastav V, Tandon M, Raghuvanshi R, Biswal S. A single-dose, randomized, open-label, two-period crossover bioequivalence study of a fixed-dose pediatric combination of lamivudine 40-mg, nevirapine 70-mg, and stavudine 10-mg tablet for oral suspension with individual liquid formulations in healthy adult male volunteers. *Clin Ther.* 2007;29:2677-84.
14. Monif T, Tippabhotla SK, Garg M, Singla AK. Comparative bioavailability/bioequivalence of two different stavudine 40 mg capsule formulations: a randomized, 2-way, crossover study in healthy volunteers under fasting condition. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45:469-74.
15. Chompootawee S, Poonsrisawat J, Xumseang P. Evaluation of the bioequivalence of zidovudine 100 mg capsules in healthy Thai male volunteers. *J Med Assoc Thai.* 2006;89 (Suppl 3):S79-85.
16. L'homme RF, Dijkema T, Warris A, van der Ven AJ, Gibb DM, Burger DM. Pharmacokinetics of two generic fixed-dose combinations for HIV-infected children (Pedimune Baby & Pedimune Junior) are similar to the branded products in healthy adults. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:92-6. Epub 2006.
17. Marier JF, Borges M, Plante G, Dimarco M, Morelli G, Tippabhotla SK, Vijan T, Singla AK, Garg M, Monif T. Bioequivalence of abacavir generic and innovator formulations under fasting and fed conditions. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44:284-91.
18. Monif T, Tippabhotla SK, Garg M, Singla AK, Vijan T. Nevirapine/lamivudine/stavudine as a combined-formulation tablet: bioequivalence study compared with each component administered concurrently under fasting condition. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44:276-83.
19. Marier JF, Manthos H, Kebir S, Ferron S, DiMarco M, Morelli G, Tippabhotla SK, Vijan T, Singla AK, Garg M, Monif T. Comparative bioavailability study of zidovudine administered as two different tablet formulations in healthy adult subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44:240-6.
20. Marier JF, Morin I, Al-Numani D, Stiles M, Morelli G, Tippabhotla SK, Vijan T, Singla AK, Garg M, Di Marco M, Monif T. Comparative bioavailability of a generic capsule formulation of the reverse transcriptase inhibitor efavirenz and the innovator product. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44:180-4.
21. Vezina HE, Henry K, Ravindran GD, Kurpad AV, Raj TD, Fox K, Weller D, Brundage RC, Cavert W, Balfour HH Jr. A randomized crossover study to determine bioequivalence of generic and brand name nevirapine, zidovudine, and lamivudine in HIV-negative women in India. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:131-6.
22. Narang VS, Lulla A, Malhotra G, Purandare S. Pharmacokinetic profiling and bioequivalence assessment of two marketed brands of nevirapine tablets in healthy Indian volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2005;55:598-603.
23. Kano EK, dos Reis Serra CH, Koono EE, Andrade SS, Porta V. Determination of lamivudine in human plasma by HPLC and its use in bioequivalence studies. *Int J Pharm.* 2005;297:73-9.
24. Narang VS, Lulla A, Malhotra G, Purandare S. Pharmacokinetic profiling and bioequivalence evaluation of 2 lamivudine tablet formulations after single oral administration in healthy human Indian volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:566-9.

25. Zala C, Alexander CS, Ochoa C, Guillemi S, Ting LS, Bonner S, Cahn P, Harrigan PR, Montaner JS. Comparable pharmacokinetics of generic indinavir (Inhibisam) versus brandindinavir (Crixivan) when boosted with ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:363-4.
26. Narang VS, Lulla A, Malhotra G, Purandare S. A combined-formulation tablet of lamivudine/nevirapine/stavudine: bioequivalence compared with concurrent administration of lamivudine, nevirapine, and stavudine in healthy Indian subjects. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:265-74.
27. Narang VS, Lulla A, Malhotra G, Purandare S. Bioequivalence evaluation of two marketed brands of stavudine 40 mg capsules in healthy human South African volunteers. *Pharmacol Res.* 2004;50:511-6.
28. Raices RS, Salvadori MC, de Cassia E Estrela R, de Aquino Neto FR, Suarez-Kurtz G. Determination of stavudine in human serum by on-line solid-phase extraction coupled to high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry: application to a bioequivalence study. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2003;17:1611-8.
29. Santos-Magalhães NS, Pontes A, Cavalcante RM, Costa RM, Rangel FA, Guimarães MI, de Carvalho JN, de Souza SD, de Oliveira HM, Esteves IL, Ramalho MS, Vieira SL, Alves AJ. Bioequivalence of two lamivudine tablet formulations. *Arzneimittelforschung.* 2001;51:310-4.
30. Dickinson L, Khoo S, Back D. Differences in the pharmacokinetics of protease inhibitors between healthy volunteers and HIV-infected persons. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008;3:296-305.
31. Dickinson L, Boffito M, Back D. Population pharmacokinetics of ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients and healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1233-43.
32. Mukonzo JK, Nanzigu S, Rekić D, Waako P, Röshammar D, Ashton M, Ogwal-Okeng J, Gustafsson LL, Aklillu E. HIV/AIDS Patients Display Lower Relative Bioavailability of Efavirenz than Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:531-40.
33. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349:1157-67.
34. Levy G. What are narrow therapeutic index drugs?. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:501-505
35. Neely MN, Rakhmanina NY. Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:143-89.
36. Liu X, Ma Q, Zhang F. Therapeutic drug monitoring in highly active antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9:743-58.
37. Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;8:CD007268..
38. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents (2010). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov>

39. Morse GD, Catanzaro LM, Acosta EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors: use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:215-25.
40. Gonzalez de Requena D, Bonora S, Viganò O, Calcagno A, Cometto C, D'Avolio A, Baietto L, Ghisetti V, Magnani S, Ferramosca S, Vitiello P, Galli M, Rusconi S, Di Perri G. Comparative evaluation of seven resistance interpretation algorithms and their derived genotypic inhibitory quotients for the prediction of 48 week virological response to darunavir-based salvage regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:192-200.
41. Ahrens W, Hagemer C, Mühlbauer B, et al. Hospitalization rates of generic metoprolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:1298-307.
42. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008;71:525-530.
43. Chenu F, Batten LA, Zernig G, et al., Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:958-966.
44. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations: a post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:34-42.
45. Elkoshi Z, Behr D, Mirimsky A, et al. Multiple-dose studies can be a more sensitive assessment for bioequivalence than single-dose studies: the case with omeprazole. *Clin Drug Invest* 2002;22:585-592.
46. Epstein S, Cryer B, Ragi S, et al. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Curr Med Res Opin* 2003;19:781-789.
47. Halkin H, Shapiro J, Kurnik D. et al. Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:215-221.
48. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 2008;70:2179-2186.
49. Lima DM, Dias Dos Santos L, Lima EM. Stability and in vitro release profile of enalapril maleate from different commercially available tablets: possible therapeutic implications. *J Pharmaceut Biomed Analysis* 2008;47:934-937.
50. Mastoraki E, Michalopoulos A, Kriaras I, et al. Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime. *J Infection* 2008;56:35-39.
51. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole. *Dig Liver Dis* 2006;38:554-559.
52. Smith JC, Tarocco G, Merazzi F, Salzmann U. Are generic formulations of carvedilol of inferior pharmaceutical quality compared with the branded formulation? *Curr Med Res Opin* 2006;22:709-12.

53. Hosseinipour MC, Corbett AH, Kanyama C, Mshali I, Phakati S, Rezk NL, van der Horst C, Kashuba AD. Pharmacokinetic comparison of generic and trade formulations of lamivudine, stavudine and nevirapine in HIV-infected Malawian adults. *AIDS*. 2007;21:59-64.
54. Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Kalemeera F, D'Avolio A, Mauro S, Di Perri G, Ryan M, Mayanja-Kizza H, Khoo S, Back D, Boffito M, Merry C. Steady-state pharmacokinetic comparison of generic and branded formulations of stavudine, lamivudine and nevirapine in HIV-infected Ugandan adults. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:1113-7.
55. Byakika-Tusiime J, Chinn LW, Oyugi JH, Obua C, Bangsberg DR, Kroetz DL. Steady state bioequivalence of generic and innovator formulations of stavudine, lamivudine, and nevirapine in HIV-infected Ugandan adults. *PLoS One*. 2008;3:e3981.
56. Corbett AH, Hosseinipour MC, Nyirenda J, Kanyama C, Rezk NL, Mkupani P, Sichali D, Tien H, Kashuba AD, Mwansambo C, Weigel R, Kazembe P. Pharmacokinetics of generic and trade formulations of lamivudine, stavudine and nevirapine in HIV-infected Malawian children. *Antivir Ther*. 2010;15:83-90.
57. Garcia MV, Mukeba-Tshialala D, Vaira D, Moutschen M. [A fixed dose anti-HIV combination for the poor? Triomune]. *Rev Med Liege*. 2009;64:32-6.
58. van der Lugt J, Lange J, Avihingsanon A, Ananworanich J, Sealoo S, Burger D, Gorowara M, Phanuphak P, Ruxrungtham K. Plasma concentrations of generic lopinavir/ritonavir in HIV type-1-infected individuals. *Antivir Ther*. 2009;14:1001-4.
59. Tarinas A, Tápanes RD, González D, Ferrer G, Abreu D, Pérez J. Bioequivalence study of two nevirapine tablet formulations in human-immunodeficiency-virus-infected patients. *Farm Hosp*. 2007;31:165-8.
60. Momper JD, Ridenour TA, Schonder KS, Shapiro R, Humar A, Venkataramanan R. The impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am J Transplant*. 2011;11:1861-7.
61. Klintmalm GB. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am J Transplant*. 2011;11:1765-6.
62. Rhee MS, Greenblatt DJ. Pharmacologic consideration for the use of antiretroviral agents in the elderly. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:1212-25.
63. Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, Volberding PA, Havlir D, Bertenthal D, Bostrom A, O'Hare AM. Low rates of antiretroviral therapy among HIV-infected patients with chronic kidney disease. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1633-9.
64. Stephan C, Carlebach A, Rottmann C, Haberl A, Dauer B, von Hentig N, Kurowski M, Staszewski S. Dose reduction effective in alleviating symptoms of saquinavir toxicity. *Int J STD AIDS*. 2007;18:81-4.
65. Fabiano V, Mameli C, Cattaneo D, Delle Fave A, Preziosa A, Mele G, Clementi E, Zuccotti GV. Perceptions and patterns of use of generic drugs among Italian Family Pediatricians: First round results of a web survey. *Health Policy*. 2012 [Epub ahead of print]

66. Chokephaibulkit K, Cressey TR, Capparelli E, Sirisanthana V, Muresan P, Hongsiriwon S, Ngampiyaskul C, Limwongse C, Wittawatmongkol O, Aupibul L, Kabat B, Toyé M, Smith ME, Eksaengsri A, McIntosh K, YogeV R; IMPAACT P1069 Team. Pharmacokinetics and safety of a new paediatric fixed-dose combination of zidovudine/lamivudine/nevirapine in HIV-infected children. *Antivir Ther.* 2011;16:1287-95.
67. Kasirye P, Kendall L, Adkison KK, Tumusiime C, Ssenyonga M, Bakeera-Kitaka S, Nahirya-Ntege P, Mhute T, Kekitiinwa A, Snowden W, Burger DM, Gibb DM, Walker AS. Pharmacokinetics of Antiretroviral Drug Varies With Formulation in the Target Population of Children With HIV-1. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:272-80.
68. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lozano F, Santos JR, Rivero A, Moreno S, Clotet B; Spanish Group for FDAC Evaluation. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS.* 2011 Sep 10;25(14):1683-90.

## Componenti Tavolo di lavoro per Documento Farmaci Antiretrovirali Equivalenti

Massimo Andreoni  
Professore Ordinario di Malattie Infettive presso il Dip. Di Sanità Pubblica e Biologia Cellulare  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università di Roma "Tor Vergata"  
Via Vallombrosa 26 - 00135 Roma

Andrea Antinori  
Director of Clinical Department  
National Institute for Infectious Diseases  
Lazzaro Spallanzani, IRCCS  
via Portuense 292 - 00149 Roma

Alessandro Battistella  
Responsabile Scientifico NPS Italia Onlus  
Via E. Tazzoli 11 - 20154 Milano

Francesco Castelli  
Professore di Clinica malattie infettive e tropicali  
Dipartimento Materno Infantile e tecnologie Biomediche  
Facoltà di Medicina e Chirurgia Università degli studi di Brescia dell'ospedale "Spedali Civili"  
P.le Spedali Civili 1 - 25123 Brescia

Cattaneo Dario  
Unit of Clinical Pharmacology,  
"Luigi Sacco" University Hospital  
via GB Grassi, 74 - 20157 Milano

Francesca Ceccherini-Silberstein  
Assistant Professor of Virology  
Department of Experimental Medicine  
University of Rome Tor Vergata  
Via Montpellier 1 - 00133 Roma

Antonella d'Arminio Monforte  
Professore Ordinario di Malattie Infettive  
Clinica di Malattie Infettive e Tropicali  
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria  
Polo Universitario-Azienda ospedaliera San Paolo  
Via A. Di Rudinì 8- 20142 Milano

Giovanni Di Perri  
Direttore Dip. Clinico di Malattie Infettive  
dell'Ospedale "Amedeo di Savoia" di Torino  
Corso Svizzera 164 - 10149 Torino

Andrea Gori  
Director Division of Infectious Diseases  
"San Gerardo" Hospital University of Milano-Bicocca  
Via Pergolesi, 33 - 20900 Monza





Cristina Mussini  
Infectious Diseases Clinics  
University Hospital  
Via del Pozzo 71 - 41124 Modena

Carlo Federico Perno  
Professore Ordinario di Virologia  
Dip. Di Medicina Sperimentale e Scienze Biochimiche, Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università di Roma “Tor Vergata”  
Via Vallombrosa 26 - 00135 Roma

Giuliano Rizzardini  
Director Department of Infectious Diseases  
Luigi Sacco Hospital  
Via G.B. Grassi, 74 - 20157 Milano



### NPS Italia Onlus

nasce ufficialmente il 19 aprile 2004.

NPS Italia Onlus è il primo gruppo in Italia fondato esclusivamente da persone Hiv+, attive nel campo della prevenzione, sensibilizzazione, informazione e supporto psico-sociale per le problematiche legate all'Hiv-Aids, in ambito regionale, nazionale ed internazionale.

E' un team che opera in modo autonomo e aperto ad altre realtà che si occupano di malattie croniche, nell'interesse comune del **Diritto alla Salute** e della **Qualità della Vita**.

NPS Italia Onlus è un'associazione in continua evoluzione, collabora nei diversi Tavoli di lavoro a fianco di pubbliche istituzioni e aziende farmaceutiche ed è attiva nella realizzazione di progetti e nell'aggiornamento scientifico nella lotta all'AIDS.

### Consiglio Direttivo

Mariangela Errico, Presidente, Rosaria Iardino, Presidente Onorario, Matteo Schwarz, Vicepresidente, Gianni Passaro, Tesoriere, Ada Moznich, Consigliere, Michele Formisano, Consigliere, Giuseppe Zumbo, Consigliere, Alessandro Cavassi, Consigliere, Ilaria Ghelardini, Consigliere.

### Sedi Regionali attualmente operative

NPS Campania, NPS Emilia Romagna, NPS Friuli Venezia Giulia, NPS Lazio, NPS Liguria, NPS Lombardia, NPS Puglia, NPS Sicilia, NPS Toscana, NPS Umbria, NPS Marche, NPS Basilicata.

### Strumenti operativi

Strumenti indispensabili per il raccordo e l'interazione con tutti i pazienti e gli iscritti sono:

Il **portale NPS Italia Onlus** – [www.npsitalia.net](http://www.npsitalia.net) - la nostra finestra online, con oltre **11.150.822** pagine viste e circa **3.000** utenti registrati da giugno '04, dove è possibile trovare tutte le informazioni sul virus, sulla prevenzione, e tutte le notizie di maggiore utilità, e soprattutto un **forum** dove potersi rivolgere per chiedere consigli, con anche la possibilità di relazionarsi con un medico **infettivologo**, uno **psicologo** e un **legale** sono poi presenti altri forum di discussione per condividere esperienze e trovare amici con cui confrontarsi.

#### **Real Life Network**

Il trimestrale Real life è un prodotto editoriale a cui prestiamo molta attenzione e a cui teniamo molto. La rivista è on-line su entrambi i siti di NPS e di Donne in rete, ed è diffusa in cartaceo ad un indirizzario di oltre 3000 nominativi e via telematica di oltre 30.000 è anche distribuita a tutti i Senatori e Deputati della Repubblica Italiana sia sotto forma cartacea che telematica.

Per i numeri di Real Life del 2012 sono previste 4 uscite ed un supplemento.

### Impegni Istituzionali NPS

- **Commissione Nazionale AIDS** presso il Ministero della Salute
- **CAA Consulta Associazioni AIDS** presso il ministero della salute
- **International Community Women living with Hiv/Aids (ICW)**, associazione mondiale che riunisce le donne sieropositive e malate di Aids.
- **Commissione Cooperazione Internazionale** Ministero degli Esteri
- **Global Network People with Hiv/Aids (GNP+)**
- **Coordinamenti Hiv**, presso i Comuni di appartenenza.
- **G.I.T.A. (Gruppo Italiano Trattamenti Antiretrovirali)** fondato nel 1999
- **Commissione Tecnico Scientifica Trapianti in HIV** presso il Centro Nazionale per i Trapianti
- **Nucleo Operativo dell'Italia Cohort Naive Antiretroviral (I.C.O.N.A.)**