

## Farmaci equivalenti ... altre istruzioni per il loro utilizzo

**Saffi Giustini**

Medico di Medicina Generale, SIMG Pistoia

A norma di legge il farmaco generico/equivalente è un prodotto che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità.

Grazie ai controlli di bioequivalenza e di qualità imposti dalla legislazione vigente, i profili farmacologici di un farmaco generico risultano essere sovrapponibili a quelli del corrispondente farmaco originatore (*brand name*).

Il farmaco con brevetto scaduto costituisce un'alternativa efficace ed economica rispetto ai medicinali della stessa classe ma ancora soggetti a tutela brevettuale. Ad esempio, lisinopril e ramipril, nifedipina e amlodipina, pravastatina e simvastatina, lansoprazolo e omeprazololo non hanno certe caratteristiche di efficacia e sicurezza inferiori rispetto ad altri ACE inibitori, calcio-antagonisti, statine o inibitori di pompa.

Sarebbe utile, dato il notevole utilizzo di queste molecole negli anni della protezione brevettuale, che il loro impiego si incrementi nel tempo, perché la vita di un farmaco deve proseguire fintanto che non risulti superato in termini di efficacia e sicurezza. Ricordiamo che, mentre di un nuovo farmaco conosciamo i benefici solo su outcome surrogati, di quelli in commercio da anni conosciamo anche i benefici su outcome primari e sulla loro sicurezza d'uso. In Italia le cose sono più complicate perché la strategia del co-marketing ha fatto sì che la stessa molecola fosse commercializzata in concessione brevettuale da varie industrie, con diversi nomi di fantasia. Sono i cosiddetti farmaci "copia", per i quali è importante sottolineare che, in assenza della documentazione di bioequivalenza, è tutt'altro che scontata l'equivalenza terapeutica con l'originatore.

Una non corretta informazione sui farmaci equivalenti porta a ritenere che l'efficacia dei farmaci equivalenti possa oscillare entro un range del  $\pm 20\%$ . Ammettere una variabilità dell'intervallo di confidenza del  $\pm 20\%$  nel confronto tra le biodisponibilità di due farmaci non significa mai che una compressa può contenere il 20% in più o in meno di principio attivo; questo requisito di variabilità si riferisce esclusivamente al range di oscillazione dell'intervallo di confidenza del rapporto tra le biodisponibilità medie dei due farmaci in confronto.

Tale intervallo è stato scelto dalle Agenzie Regolatorie internazionali: *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) e *Australian Regulatory Guidelines for Prescription Medicines* (ARGPM) ed è della stessa portata di quanto si può riscontrare tra lotti diversi dello stesso farmaco *brand-name* (originatore), tra diversi individui trattati con lo stesso farmaco e nello stesso individuo che assume il farmaco in condizioni diverse.

Tecnicamente si confrontano i parametri farmacocinetici principali (AUC e  $C_{max}$ ), sia come media, sia come variazione delle singole misure e si va a verificare se gli intervalli di confidenza al 90% (IC 90%) dei quozienti della media delle AUC e delle  $C_{max}$  del farmaco originatore e dell'equivalente da testare, rientrano nel limite prefissato del  $\pm 20\%$  rispetto al rapporto tra le biodisponibilità, tutto ciò equivale ad un limite da 0,8 a 1,25 in scala logaritmica.

In studi pubblicati (JAMA 1999;282:1995) la differenza media osservata tra farmaci di riferimento e rispettivi equivalenti era del 3,5% ed in uno studio pubblicato nel 2004 su 5000 generici (J Pharm Pract Res 2004;34:165-200) non si è trovato nessun caso di insuccesso terapeutico o di tossicità attribuibile a differenze di biodisponibilità rispetto ai farmaci comparatori.

Non è ragionevole quindi l'affermazione che è possibile una variazione tra biodisponibilità media fino al 40% (come scarto compreso tra -20 a +20%) tra due prodotti equivalenti che si sono confrontati separatamente con il farmaco originatore, considerando che uno sia al limite superiore ed uno al limite inferiore del range, oppure la convinzione che i farmaci equivalenti possono avere un'efficacia fino al 20% inferiore. Ciò non toglie però che la bioequivalenza è garantita solo tra un generico ed il suo originatore, ma non necessariamente tra due generici diversi, se non sono stati preventivamente testati tra loro.

La problematica relativa alla bioequivalenza riguarda anche i prodotti originali dato che gli studi precommercializzazione sono eseguiti di solito con formulazioni del prodotto farmaceutico diverse da quelle successivamente introdotte sul mercato e spesso le aziende produttive modificano il procedimento industriale di produzione. Anche in tutte queste circostanze si applicano le regole che sono richieste per valutare la bioequivalenza di un prodotto generico.