

## Bioequivalenza: presupposti teorici e verifiche pratiche

Nel secondo di questi articoli ci siamo occupati di bioequivalenza e di come venga definita secondo le Autorità Regolatrici Internazionali (tanto EMA che FDA): "... allora i due farmaci si riterranno bioequivalenti se l'intervallo di confidenza al 90% per i rapporti delle medie dei valori di AUC e Cmax ( in alcuni casi anche di Tmax) sarà compreso tra 0,80 e 1,25". Perché scegliere questi due parametri? Perché accettare una variabilità in questo intervallo? E, soprattutto, siamo sicuri che queste regole assicurino realmente un minimo scostamento dei profili farmacocinetici tra farmaco originatore e generico? A queste (e a molte altre domande) risponde un articolo di Barbara Davit, Janet Woodcock e altri ricercatori dell'FDA statunitense (*Ann Pharmacother* 2009;43:1583-97). La tesi è semplice: per 12 anni abbiamo accettato l'idea che queste regole garantiscano una reale sovrapponibilità del comportamento farmacocinetico tra originale e generico: adesso lo verifichiamo in pratica. Sono stati presi in esame 2070 studi di bioequivalenza presentati e approvati dalla *Food and Drug Administration* per la registrazione di generici somministrati per via orale nell'arco di 12 anni. Dai dati di misurazione di ogni studio (AUC e Cmax – vedi ancora articolo 2) sono stati ricavate le medie geometriche dei rapporti tra originatore e generico ed è stata stimata la variabilità tra gli stessi.

### Risultati

- Il valore medio dei rapporti tra le AUC e le Cmax di originatore e generico è stato pari a 1, ovvero, in media non c'è alcuna differenza nei comportamenti farmacocinetici tra i due farmaci.
- Le differenze percentuali medie tra i due farmaci sono state di  $4,57 \pm 3,59$  per la Cmax e  $3,23 \pm 2,74$  per l'AUC ovvero, in pratica, lo scostamento massimo che si poteva verificare tra generico e originatore si attestava in media intorno al 8 % per il valore AUC e al 6% per il valore Cmax. Naturalmente si parla di valori medi; l'intervallo dei rapporti delle misure era compreso tra 0,83 e 1,18 per Cmax e 0,86 e 1,16 per AUC.
- Solo in 49 studi su 2070 l'AUC del generico differisce da quella dell'originatore per più del 10%. Da notare che nessuno di questi 39 farmaci ha indice terapeutico ristretto (non antiaritmici o antiepilettici, p.e.) mentre molti sono considerati ad alta variabilità interindividuale. Si ritiene, cioè, che da un soggetto all'altro possano avere differenze farmacocinetiche superiori al 30%. In genere si tratta di farmaci con bassa biodisponibilità orale, poco idrofili e soggetti a elevato primo passaggio epatico.

### Conclusioni degli Autori

- Le regole adottate per riconoscere la bioequivalenza di un generico rispetto a un originatore sono corrette e permettono di contenere la variabilità in limiti stretti.
- La sostituzione di un originatore con il corrispondente generico è sicura ed efficace anche in farmaci problematici come gli antiepilettici.
- I generici rappresentano uno strumento importante di contenimento della spesa pubblica.

### Commento

Si tratta di un lavoro poderoso per mole di dati e dettaglio metodologico. Viene spiegato, passo passo, perché si sono scelti determinati parametri farmacologici per dimostrare la bioequivalenza, perché determinate elaborazioni statistiche e quali sono i criteri che FDA adotta prima di riconoscere la bioequivalenza di un farmaco generico. La conclusione è che i dati della gran parte degli studi esaminati che, ricordiamo, hanno portato al riconoscimento di bioequivalenza tra generico e originatore, in realtà mostrano una variabilità ridotta tra i due farmaci, ben al di sotto dei limiti massimi consentiti. Questa conclusione, molto netta, in realtà porta dentro di sé i propri limiti metodologici. Infatti questi studi sono serviti alla registrazione dei generici in esame e tutti hanno dato esito positivo, quindi i limiti fissati per la bioequivalenza non potevano essere superati in alcun modo, a pena il non riconoscimento della stessa. Pertanto non era possibile che si verificasse che l'elaborazione statistica di tutti gli studi insieme portasse a conclusioni diverse. Se l'intervallo di confidenza ammesso non può superare i limiti di 0,80 e 1,25, in ogni singolo studio, la variabilità delle medie globali di tutti i lavori non potrà collocarsi al di fuori di essi, altrimenti inevitabilmente almeno alcuni lavori non avrebbero portato alla autorizzazione e alla registrazione. Gli stessi autori si rendono conto di questo bias e, partendo dai casi di alcune revoche alla commercializzazione di generici (nella specifico l-tiroxina e ciclosporina), ricordano che dal 2009 i richiedenti una autorizzazione al commercio di un generico devono presentare al FDA tutti i lavori di bioequivalenza condotti, anche quelli che non riescono a documentare la bioequivalenza e non solo quelli con esito positivo (come era consentito fino al 2009) per fornire all'Ente regolatore tutti gli elementi necessari alla valutazione. Rimane la conclusione forte che, in quasi tutti gli studi, lo scostamento tra i dati di AUC e Cmax tra generico e generatore è veramente ridotto. Nel prossimo articolo entreremo nel dettaglio della scelta dei parametri cinetici richiesti.

Recensione a cura di: Luigi Santoemma