## Alessandra Leone, Alessio Montereggi<sup>\*</sup>, Francesco Montereggi<sup>\*</sup>, Silvia Pisaneschi, Mauro Ucci, Gian Franco Gensini<sup>\*\*</sup>

Medico di Medicina Generale, Azienda Sanitaria Locale 10, Firenze; \*Cardiologia S. Luca, Dipartimento del Cuore e dei Vasi, AOU Careggi, Firenze; \*Direttore del Dipartimento del Cuore e dei Vasi, AOU Careggi, Firenze

# Ipertensione arteriosa: farmaco generico o farmaco brand? La nostra risposta nella pratica clinica

#### Introduzione

La crescente necessità di porre attenzione alle spese dei sistemi sanitari nazionali ha spinto numerose nazioni a promuovere la produzione e l'impiego terapeutico di specialità "generiche" in sostituzione dei farmaci "brand", cioè i farmaci originali. In Italia il farmaco generico è definito dalla legge 425 dell'8/8/96 come "medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo complementare. identificato dalla denominazione comune internazionale del principio attivo o, in mancanza di guesta, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'AIC (Autorizzazione Immissione in Commercio), che sia bioequivalente rispetto a una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi

attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche".

Fino a poco tempo fa la prescrizione medica di un farmaco generico piuttosto che un farmaco brand costituiva solo un'opzione terapeutica. L'entrata in vigore del DL n. 1 del 24/1/12 ha focalizzato l'attenzione sulla reale sovrapponibilità terapeutica tra farmaco generico e farmaco brand. L'articolo 11 comma 9 della suddetta legge stabilisce infatti che "il farmacista qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico la non sostituibilità del farmaco prescritto, è tenuto a fornire il medicinale equivalente generico avente prezzo più basso, salvo diversa richiesta del cliente". La scarsa conoscenza sulla regolamentazione della messa in commercio dei farmaci generici e la limitata possibilità di confrontare nella pratica clinica l'efficacia terapeutica delle due categorie di farmaci hanno forse contribuito a generare eccessive perplessità e dubbi sull'utilizzo delle molecole equivalenti. Lo scopo di questo studio è confrontare l'efficacia terapeutica di un farmaco generico versus un farmaco brand in una popolazione di pazienti ipertesi. La molecola ipotensivante che abbiamo preso in considerazione è stata il losartan potassico, in quanto primo bloccante dei recettori dell'angiotensina Il genericato e immesso in commercio.

#### Materiali e metodi

Abbiamo analizzato un gruppo di 63 pazienti affetti da ipertensione arteriosa (IA), 40 maschi e 23 femmine. Tutti i pazienti erano in terapia con losartan 50 o 100 mg, generico o brand, da almeno 60 giorni. Le caratteristiche di base dei pazienti sono evidenziate nella Tabella I.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a duplice monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa delle 24 ore (MAPA24). Durante le

TABELLA I.
Caratteristiche di base dei pazienti analizzati.

Età media dei pazienti (anni)	64,4	D.S. 12,3
Durata media dell'ipertensione arteriosa (mesi)	65,1	D.S. 65,4
Numero medio di farmaci ipotensivanti assunti	1,9	D.S. 1,1
Pazienti in monoterapia con Losartan	28	-
Pazienti in terapia con Losartan brand al primo MAPA24	37	-
Pazienti in terapia con Losartan generico al primo MAPA24	26	-

MAPA24: monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa delle 24 ore.

fasi dello studio i pazienti sono stati distribuiti nel sequente modo:

- 26/63 (41,3%) pazienti hanno eseguito il primo MAPA24 in terapia con losartan generico;
- 37/63 (58,7%) pazienti hanno eseguito il primo MAPA24 in terapia con losartan brand

La casuale distribuzione dei pazienti nell'esecuzione dei due MAPA24 ci ha permesso di poter trascurare l'errore derivato dall'applicazione del secondo monitoraggio. Come è noto infatti la ripetizione dell'esame si associa tendenzialmente a più bassi valori pressori.

Dopo il primo MAPA24 tutti i pazienti hanno modificato la molecola assunta passando da terapia con losartan generico a terapia con losartan brand o viceversa. Dopo almeno 40 giorni dalla suddetta modifica di terapia tutti i pazienti hanno ripetuto un secondo MAPA24.

I parametri valutati sono stati i seguenti: pressione arteriosa sistolica (PAS), diastolica (PAD), pulsatoria (PP) media delle 24 ore; PAS, PAD e PP media diurna; PAS, PAD e PP media notturna; abbassamento percentuale della PAS media delle 24 ore durante la notte; PAS e PAD alla ventiquattresima ora dall'assunzione. Criteri di esclusione dello studio sono stati:

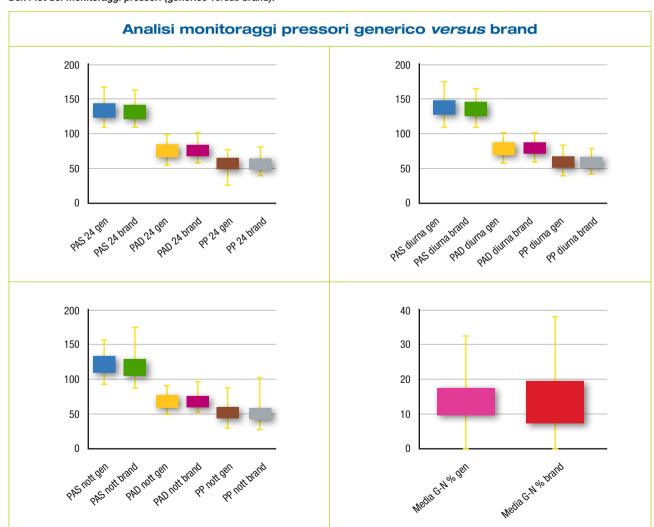
- l'assunzione di losartan in associazione con diuretico (losartan/idroclorotiazide);
- modifica della terapia ipotensivante durante il periodo di follow-up;
- l'assunzione di qualsiasi farmaco per un periodo superiore a 15 giorni durante il follow-up.

#### Analisi statistica e risultati

Per valutare la presenza di differenze tra i valori pressori nei due gruppi considerati si è proceduto con una serie di test di ipotesi previa esecuzione di test di normalità.

Dai risultati è possibile affermare che, relativamente al campione considerato, non sono presenti differenze statisticamente significative fra le due molecole in termini di PAS, PAD, PP, delle 24 ore, notturne e diurne, né in termini di calo percentuale notturno. Analoghi risultati si sono evidenziati per PAS e PAD misurati alla ventiquattresima ora dall'assunzione (p = 0,285; p = 0,8232) (Fig. 1, Tab. II). Analoghe conclusioni sono state tratte dai test a una coda, ossia assumendo come ipotesi alter-

FIGURA 1.
Box Plot dei monitoraggi pressori (generico versus brand).



PAS: pressione arteriosa sistolica PAD: pressione arteriosa diastolica PP: pressione pulsatoria.

TABELLA II.
Risultati dei test d'ipotesi.

Variabile Δ brand-generico	Differenza media (mmHg)	D. S. (mmHg)	Intervallo di confidenza (95%) (mmHg)		P-value
PAS 24	,779	8,807	-1,439	2,997	,485
PAS diurna	1,140	9,758	-1,293	3,573	,353
PAS notte	,748	10,062	-1,787	3,282	,558
PAD 24	,676	4,979	-,578	1,930	,285
PAD diurna	,889	5,382	-,467	2,244	,195
PAD notte	,737	6,391	-,880	2,353	,366
PP 24	-,519	7,126	-2,314	1,276	,565
PP diurna	,302	6,466	-1,327	1,930	,713
PP notte	,003	5,881	-1,544	1,550	0,997
Media G-N (%)	,667	6,522	-2,309	,976	,420

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica; PP: pressione pulsatoria Media G-N: abbassamento percentuale pressione sistolica media durante la notte.

nativa la superiorità terapeutica di un farmaco sull'altro.

### **Discussione**

L'entrata in vigore della DL n. 1 del 24/1/12 ha sollevato numerose remore e dubbi sulla reale efficacia terapeutica dei farmaci generici. L'opinione medica si è divisa tra sostenitori dell'utilizzo delle molecole equivalenti, considerate altrettanto efficaci a fronte di un minor costo rispetto al brand, e medici contrari all'impiego di farmaci generici, ritenuti meno efficaci rispetto agli originali. È verosimile che una più ampia conoscenza della regolamentazione sulla commercializzazione dei farmaci generici potrebbe sciogliere parte dei dubbi. In tal proposito è opportuno ricordare che il farmaco generico deve avere "equivalenza farmaceutica" e "bioequivalenza" rispetto al farmaco originale. L'equivalenza farmaceutica si traduce in una medesima formulazione farmaceutica e via di somministrazione. È importante sottolineare che ciò non impone che due farmaci abbiano lo stesso tipo di eccipienti. Quest'ultimo dato implica che l'equivalenza farmaceutica non equivalga necessariamente alla bioequivalenza, dal momento che gli eccipienti potrebbero modificare il profilo farmacocinetico. La bioequivalenza si basa invece su test di farmacocinetica volti a dimostrare come formulazioni diverse contenenti lo stesso principio attivo abbiano concentrazioni plasmatiche simili, sovrapponibile biodisponibilità e siano in grado di garantire analoghe concentrazioni nel sito d'azione. Le linee guida impongono infine che le differenze dei parametri di farmacocinetica rispettino un intervallo di confidenza del 90%. L'intervallo suddetto peraltro non è assoluto per tutti i principi attivi analizzati e può essere ristretto per principi attivi con basso indice terapeutico o più ampio per principi attivi con indice terapeutico elevato 12.

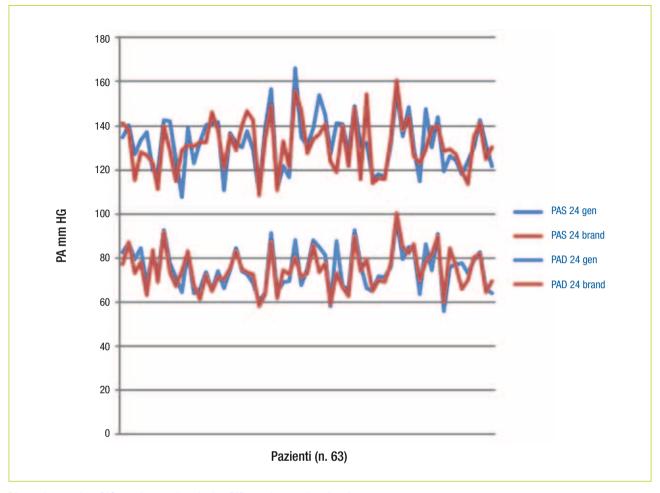
Ovviamente non si deve perdere di vista che la somministrazione dello stesso principio attivo in soggetti diversi o in due diversi momenti può dare due curve diverse di biodisponibilità, con una variabilità interindividuale che è resa accettabile fintanto si mantenga in un range di  $\pm$  20%. Questa variabilità quindi appartiene anche ai farmaci brand e non è di pertinenza esclusiva dei farmaci generici.

Alla luce di queste delucidazioni è evidente che, se i suddetti test vengono superati, un farmaco generico è sovrapponibile a un farmaco brand e può essere utilizzato in alternativa al farmaco originale senza differente risposta terapeutica. Il nostro

studio si dimostra in linea con altri dati presenti in letteratura, dimostrando come l'utilizzo di Losartan generico non comporti differenze significative in termini di controllo della pressione arteriosa rispetto al farmaco brand (Fig. 2). I due farmaci sono risultati sovrapponibili anche sul profilo della tollerabilità; solo in un caso si è registrata l'insorgenza di un effetto avverso in termini di ritenzione idro-sodica con l'assunzione della formulazione generica. In tal proposito è opportuno sottolineare come i diversi eccipienti utilizzati nelle molecole generiche possano effettivamente generare una minor tollerabilità del farmaco.

Alla luce dei dati ottenuti la nostra opinione in merito all'intercambiabilità tra losartan generico e losartan brand è quindi favorevole. Ovviamente tale sovrapponibilità non è attribuibile anche a un passaggio tra due diverse specialità generiche. In quest'ultimo caso infatti il rischio è che il range di biodisponibilità di ± 20% si dilati enormemente. Quest'ultima questione è ancora una lacuna della regolamentazione vigente in Europa, a differenza degli Stati Uniti dove l'*Orange Book* riporta le bioequivalenze di tutti i farmaci generici; in tal modo è possibile valutare quali generici siano intercambiabili tra loro.

FIGURA 2. Andamento della pressione arteriosa delle 24 ore generico versus brand.



PA: pressione arteriosa; PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica.

### Limiti dello studio

I limiti dello studio sono essenzialmente due:

- l'impossibilità di attuare un wash-out come negli studi di bioequivalenza. In questo caso infatti le due fasi dell'analisi sono separate da un intervallo di tempo durante il quale il volontario sano, su cui si svolge lo studio, non assume alcun farmaco per consentire l'eliminazione dall'organismo della prima molecola. Ovviamente per questioni etiche non è stato possibile attuare questa metodica;
- l'impossibilità di confrontare uno specifico brand versus uno specifico generico. La scelta della ditta produttrice infatti è quasi sempre attuata dal farmacista. Lo studio ha considerato più marche brand quali Lortaan®, NeoLotan®, Losaprex® e più marche di losartan generico quali TEVA, RATIOPHARM Italia, DOC, MG Mylan, RANBAXY, SANDOZ.

#### Conclusioni

Il nostro studio, condotto su pazienti ipertesi in terapia con losartan potassico, sottolinea la sovrapponibilità tra farmaco brand e il suo generico in termini di efficacia terapeutica e tollerabilità. L'utilizzo del farmaco generico potrebbe essere vantaggioso sia in termini di risparmio economico, sia come ipotetico motore per la ricerca scientifica. Sebbene i nostri dati siano in linea con altre evidenze scientifiche è opportuno ricordare che vi sono altri studi, condotti su molecole diverse, in disaccordo con le suddette conclusioni.

### **Bibliografia**

- EMA, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/ EWP/QWP/1401/98,2008.
- Morais JAG, Lobato MR. The new European Medicines Agency guideline on the investigation of bioequivalence. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2010:106:221-5.
- Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brandname drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008;300:2514-26.
- Tsadok MA, Jackevicius CA, Rahme E, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: brand-name versus generic formulations. CMAJ 2011;183:E817-23.
- Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, et al. Generic substitution in the treatment of
- epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. Neurology 2008;71:525-30.
- 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;74:215-21.
- Marcucci R, Paniccia R, Gori AM, et al. Bioequivalence in the real world is a complex challenge. The case of clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2013;61:594-5.