

**EQUIVALENZA CLINICA DI FARMACI GENERICI E "GRIFFATI"  
IMPIEGATI PER LE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI**

*Il farmaco generico è davvero equivalente al corrispettivo farmaco di marca?*

L'impiego di farmaci generici, bioequivalenti rispetto ai farmaci di marca, rappresenta una strategia di contenimento della spesa sanitaria a parità di efficacia e sicurezza clinica. Tuttavia tra medici e pazienti è diffusa la convinzione che il farmaco "griffato" sia clinicamente superiore o più sicuro rispetto al generico. Una valutazione sistematica di studi clinici di farmaci equivalenti e farmaci con brevetto condotti su 8 classi di farmaci cardiovascolari ha confermato l'esistenza di bioequivalenza clinica (ovvero pari efficacia e pari sicurezza) per tutte le classi studiate, in particolare per betabloccanti, calcioantagonisti, diuretici e statine. Le opinioni degli editorialisti sono invece discordanti, ma è verosimile che in questo caso si tratti di convinzioni basate su aneddoti e interpretazioni discutibili più che su solide evidenze cliniche.

*(Grado di documentazione dell'efficacia = 1b)*

Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008 Dec 3;300(21):2514-26

[Riassunto su PubMed](#)

[Testo completo su JAMA](#)

Il commercio dei farmaci equivalenti (generici o genericati, ovvero con nome di marca, ma sempre a brevetto scaduto) è legale allo scadere dell'esclusiva di mercato del corrispettivo farmaco di marca. Questi farmaci potrebbero costituire un'opportunità di risparmio a parità di efficacia e sicurezza. Nel 1984 negli USA la legge Hatch-Waxman Act, per prima, ha autorizzato la FDA a certificare la dimostrata bioequivalenza dei farmaci generici, definita come assenza di una significativa differenza nella biodisponibilità dei principi attivi al sito d'azione del farmaco.

Per la dimostrazione della bioequivalenza dei generici vengono utilizzati gli stessi test impiegati per la identica valutazione di lotti di farmaci a brevetto conservato prodotti da differenti stabilimenti produttivi in giro per il mondo e i controlli sono rigorosi e ripetuti. Tuttavia, medici e pazienti nutrono perplessità circa l'effettiva equivalenza negli effetti sortiti su diversi parametri clinici (ad esempio frequenza cardiaca e pressione arteriosa sistemica), su misure di laboratorio o su *outcomes* diversi (ad esempio mortalità o ricorso a ricoveri).

Gli stessi produttori dei farmaci di marca talvolta hanno suggerito che il farmaco generico possa rivelarsi meno efficace e meno sicuro rispetto al corrispettivo "griffato".

Siccome a tal riguardo esiste soltanto una limitata documentazione empirica, gli autori hanno sentito l'esigenza di realizzare, attraverso una ricerca sistematica, la **prima revisione comprensiva dell'evidenza empirica esistente sul confronto delle caratteristiche cliniche di farmaci generici e di marca**, concentrandosi su molecole impiegate per patologie cardiovascolari, in quanto responsabili di una quota importante della spesa farmaceutica.

La revisione è iniziata con la ricerca sistematica di articoli pubblicati tra gennaio 1984 e agosto 2008 su MEDLINE, EMBASE e sull'International Pharmaceutical Abstracts (IPA). Sono stati selezionati 47 articoli che riportavano studi controllati randomizzati (RCTs) e studi osservazionali. *Non deve sfuggire il fatto che, a fronte delle 8.556 citazioni reperite, l'esclusione di un migliaio di pubblicazioni ripetute e di 7.401 articoli non pertinenti costituisce un fattore di qualità e non di debolezza della revisione.*

Gli studi presi in considerazione mettevano a confronto un farmaco di marca ed almeno un generico di una diversa casa produttrice, e contemplavano la valutazione di almeno un *end-point* di efficacia clinica o di sicurezza (frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistemica,

diuresi), valutazioni di laboratorio (INR, LDL, elettroliti urinari), morbilità, mortalità o ricorso ad assistenza sanitaria.

I 47 studi coinvolgono 8 differenti sottoclassi di farmaci cardiovascolari, tra cui due a stretto indice terapeutico, di particolare interesse dato il breve intervallo esistente nella concentrazione plasmatica tra dose efficace e dose tossica.

Tra i farmaci ad ampio indice terapeutico, per  $\beta$ -bloccanti, diuretici, calcio antagonisti e statine si è riscontrata la miglior evidenza di bioequivalenza clinica.

Tra i farmaci ad basso indice terapeutico, il warfarin è il farmaco per il quale la maggior parte degli studi sostiene l'equivalenza terapeutica: 6 studi prospettici riportano INR, dose di aggiustamento richiesta ed eventi avversi simili rispetto al farmaco di marca. Tra le revisioni retrospettive, due riportano transitorie differenze per i valori di INR dopo aver scambiato il farmaco di marca con il generico. Solo uno studio ha segnalato specifiche differenze nel ricorso a ricoveri, tuttavia la versione di warfarin scelta per il confronto non era stata indicata come bioequivalente dalla FDA. In conclusione emerge che la sostituzione del farmaco "griffato" con warfarin generico, classificato bioequivalente dall' FDA, sia sicuro, sebbene sia consigliato un monitoraggio più assiduo dell'INR nei pazienti ad alto rischio.

Tuttavia molti editoriali nelle medesime riviste esprimono un parere negativo sulla possibilità di impiego del generico: tra i più recenti, pubblicati tra il 2000 e il 2008, il 43% esprime un dissenso. L'evidente incongruenza tra dati sperimentali ed opinioni degli editoriali potrebbe essere riconducibile alla **tendenza degli editorialisti a farsi portavoce di convinzioni basate su aneddoti e credenze** oppure al **rapporto di tipo economico esistente tra alcuni editorialisti ed aziende farmaceutiche produttrici di farmaci "griffati"**.

Nonostante i limiti di questa indagine (molti studi si riferiscono a popolazioni piccole costituite soprattutto da soggetti giovani e sani, con periodi di osservazione brevi e carenza di dati per considerazioni a lungo termine, con *end-point* farmacocinetici piuttosto che *outcomes* clinici, volti a verificare ipotesi di superiorità piuttosto che di non-inferiorità), i risultati raccolti suggeriscono che **per un buon numero di farmaci cardiovascolari, sia ragionevole far riferimento alle direttive della FDA (ed in Italia, della AIFA) sulla bioequivalenza**.

Pertanto, appare auspicabile una politica volta a stimolare un utilizzo informato ed appropriato del farmaco equivalente, al fine di abbattere **pregiudizi che, a fronte di aumenti certi della spesa farmaceutica non producono alcun miglioramento sugli outcomes clinici**.

Novembre 2009 - ASL della Provincia di Pavia e Regione Lombardia (rubrica "5 Stelle" newsletter NoiSanità)