RASSEGNA

Equivalenti: considerazioni di farmacologia

Alberto Corsini

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

KEY WORDS
Aspirin
Statins
Aliskiren
Candesartan
Omeprazole

Abstract
Bioequivalence studies are the recommended approach for establish, on the basis of the maximum serum concentration of the drug, the time until maximum concentration is reached, or the area under the curve based on serum concentration as a function of time, the clinical equivalence between a generic and brand-name drugs. Potential limits of the method either for the clinical features of the patient (e.g. genetic polymorphism, pharmacokinetics and pharmacodynamics inter- and intra-variability) or for the active compound (e.g. active metabolites, racemic vs active enantiomers) but, especially, for the fact that the relationship between plasma concentrations and clinical effect is not always evident (e.g. anti-depressive agents, antiplatelet effect of aspirin, statins, aliskiren, candesartan etc…) are well known. Nevertheless, the evaluation of the plasma concentrations of an active compound has allowed to study the pharmacological effect of a generic compound and the bioequivalence studies represent so far the best experimental approach to demonstrate the clinical equivalence between a generic and brand-name drugs.

Introduzione

Un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di principio attivo e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una *bioequivalenza* dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità, viene definito equivalente [1]. Per bioequivalenza si intende l'assenza di differenze significative nella disponibilità del principio attivo al sito d'azione [2]. La bioequivalenza si verifica in pratica quando due forme farmaceutiche non differiscono in maniera significativa quanto a velocità e grado di assorbimento (biodisponibilità), quando sono somministrate alla stessa dose molare in condizioni sperimentali simili**.** I tre parametri farmacocinetici essenziali per la dimostrare la bioequivalenza di due forme farmaceutiche sono la concentrazione massima dell'organismo (Cmax), l'area sotto la curva (AUC) ed il tempo in cui viene raggiunta la concentrazione massima (Tmax), che devono rientrare in intervalli ben definiti [1]. Se le forme farmaceutiche sono bioequivalenti ne consegue che l'efficacia e la sicurezza clinica di queste forme farmaceutiche sono simili e possono essere usate indistintamente da un punto di vista terapeutico [1].

La bioequivalenza si verifica quando due forme farmaceutiche non differiscono in maniera significativa quanto a velocità e grado di assorbimento, quando sono somministrate alla stessa dose molare in condizioni sperimentali simili.

Questa definizione implica da un punto di vista farmacologico che il possedere lo stesso profilo farmacocinetico è sufficiente per evidenziare un'equivalenza farmacologica e quindi terapeutica. Il razionale alla base della valutazione farmacocinetica per il confronto di due forme farmaceutiche dello stesso principio attivo deriva dalla considerazione che la concentrazione plasmatica di un principio attivo va vista come la risultante istantanea di eventi che riforniscono i tessuti, compresa la biofase, di principio attivo (assorbimento – distribuzione) e di eventi che lo sottraggono all'organismo (metabolismo - escrezione) [3]. In **Figura 1** è rappresentata la correlazione diretta che si osserva tra le concentrazione plasmatiche dell'analgesico pentazocina ed i suoi effetti farmacodinamici [4].

Con la premessa che le concentrazioni plasmatiche che vengono valutate si riferiscono alla quantità totale di principio attivo presente cioè sia alla forma libera, farmacologicamente attiva, sia legata alle proteine plasmatiche [3], numerosi sono i farmaci caratterizzati da una correlazione diretta tra farmacocinetica/farmacodinamica, quali per esempio carbamazepina, fenitoina, lidocaina, litio e digossina [3, 5].

Corrispondenza: Alberto Corsini, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, e-mail: alberto.corsini@unimi.it

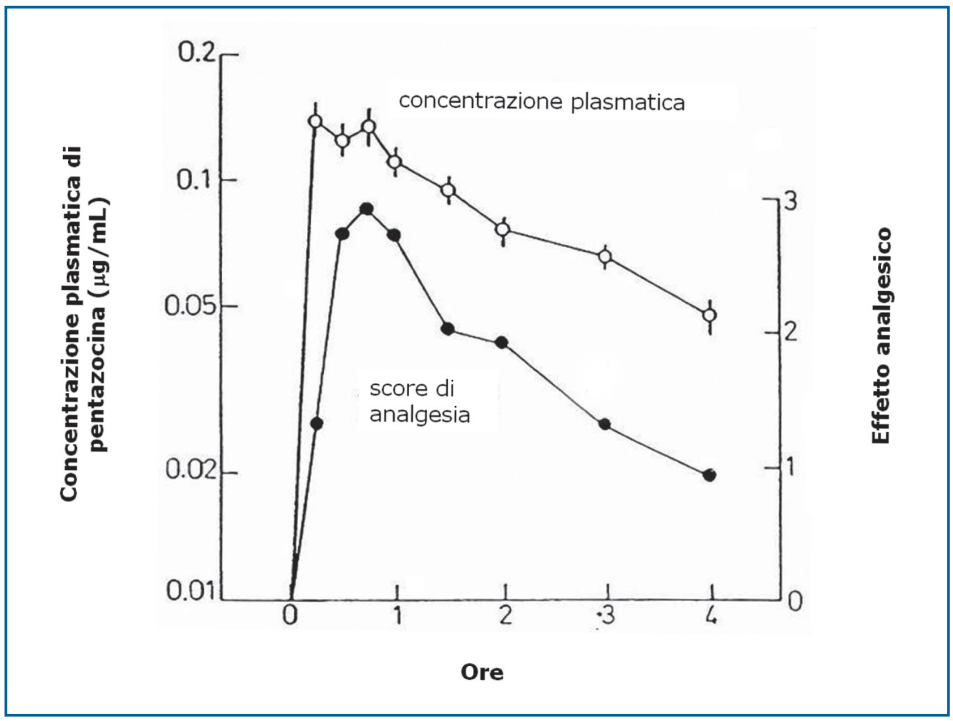


Figura 1
Relazione tra concentrazione plasmatica della pentazocina e effetto analgesico dopo una singola iniezione i.m. di 0,64 mg [4]

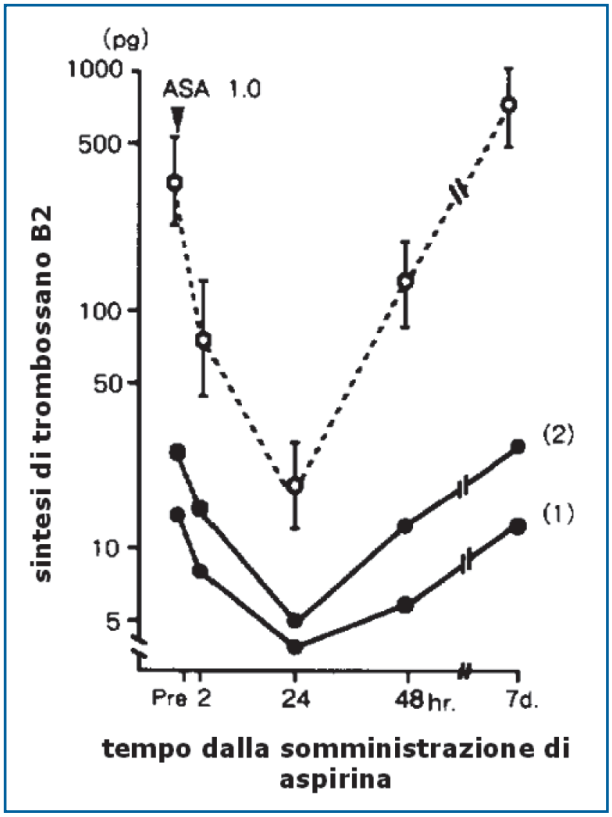
Non sempre si osserva una correlazione diretta tra le concentrazioni plasmatiche di un principio attivo ed i suoi effetti farmacodinamici.

Tuttavia, non sempre si osserva questa correlazione diretta tra le concentrazioni plasmatiche di un principio attivo ed i suoi effetti farmacodinamici. Ad esempio, farmaci antidepressivi che hanno un profilo cinetico che prevede un rapido assorbimento ed emivite di 1-3 giorni esercitano il loro effetto farmacologico dopo 4 settimane dall'inizio della terapia ad evidenziare l'assenza di correlazione tra i parametri farmacocinetici e farmacodinamici [5]. Altri esempi sono gli agenti stimolanti l'eritropoiesi il cui effetto sull'ematocrito si procrastina anche dopo settimane dalla fine del trattamento e gli inibitori di pompa protonica che legandosi in modo irreversibile alla pompa manifestano un effetto che si protrae per almeno 24 ore nonostante l'emivita plasmatica sia di circa 1 ora [5]. A questo proposito, particolarmente interessante è uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, cross-over di equivalenza terapeutica condotto su volontari sani per confrontare gli effetti inibitori sulla secrezione gastrica acida di tre formulazioni equivalenti di omeprazolo rispetto all'originatore [6]. Dopo 7 giorni di trattamento, la capacità acido-soppressiva di due delle tre formulazioni generiche è risultata significativamente inferiore a quella della formulazione dell'originatore nonostante le formulazioni risultassero bioequivalenti da un punto di vista farmacocinetico [6].
Queste considerazioni giustificano una domanda pertinente a quanto premesso: sono le concentrazioni plasmatiche un parametro farmacologico sufficiente per stabilire l'efficacia terapeutica di un equivalente? Per rispondere a questa domanda vengono riportati e discussi esempi di farmaci cardiovascolari equivalenti.

Farmaci cardiovascolari equivalenti

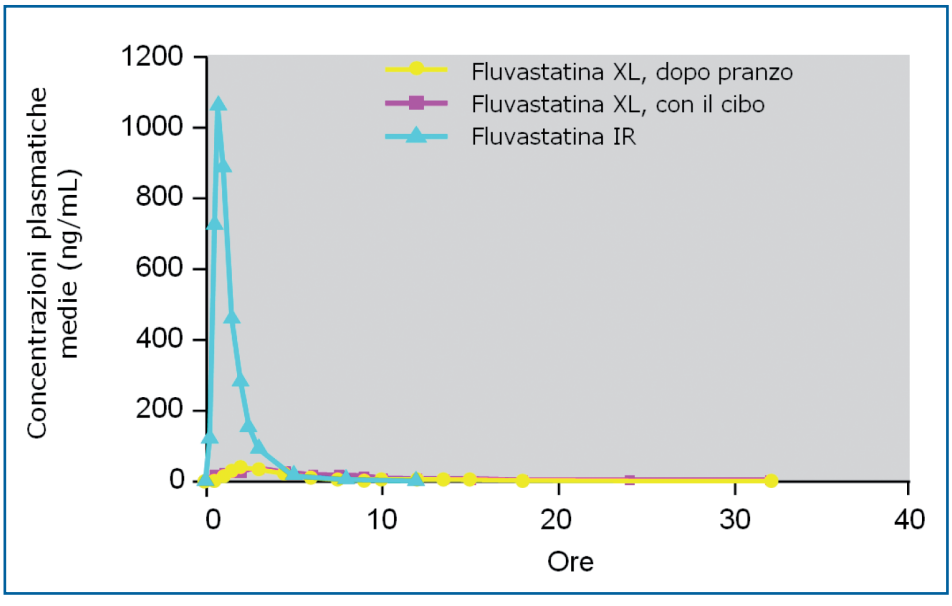
Tra i ***farmaci cardiovascolari*** che dimostrano un'efficacia che si protrae oltre la permanenza del principio attivo nel sangue abbiamo l'***aspirina***. Il farmaco acetilando in modo irreversibile l'enzima ciclo-ossigenasi (COX)-1 blocca la sintesi del trombossano A2 (TXA_2) nelle piastrine, noto attivatore piastrinico, e determina un significativo e prolungato effetto antiaggregante. L'assenza del nucleo nelle piastrine difatti impedisce la sintesi di nuove proteine quali la COX-1 e la produzione di TXA_2, e determina un effetto antiaggregante dell'aspirina che si manifesta per tutta la durata della vita delle piastrine (7-10 giorni) nonostante l'aspirina abbia un'emivita plasmatica di circa ½ ora [6, 7]. La mancata correlazione tra concentrazioni plasmatiche di aspirina ed effetto

Figura 2
Sintesi di TXB_2 a seguito della somministrazione di aspirina
● *pazienti con deficit di ciclossigenasi*
○ *soggetti controllo*
Modificato da ref. [8]



aggregante sostiene la necessità di identificare altri parametri oltre le concentrazioni plasmatiche del principio attivo che consentano di monitorare l'equivalenza terapeutica dell'aspirina in tutte le sue forme farmaceutiche. Per esempio, la misurazione plasmatica del TXB_2, metabolita inattivo del TXA_2, seppur non correli in modo lineare con l'inibizione della funzione piastrinica, rispecchia la durata dell'azione dell'aspirina nell'organismo (**Figura 2**) [8].
Un altro esempio di una classe di farmaci il cui effetto non correla con le concentrazioni plasmatiche sono le ***statine***. A questo proposito possiamo portare l'esempio della

Figura 3
Confronto tra l'esposizione sistemica dopo assunzione di fluvastatina XL o IR [10]



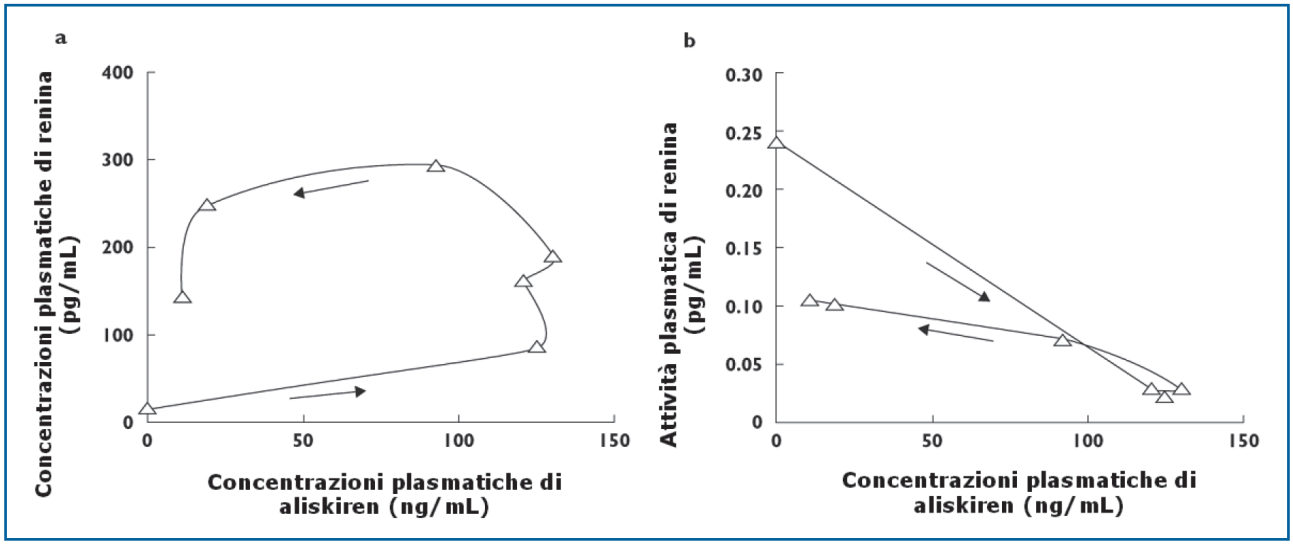


Figura 4
Relazione tra le concentrazioni plasmatiche di aliskiren e le concentrazioni plasmatiche di renina (PRC) (a) e l'attività reninica plasmatica (PRA) (b) dopo somministrazione di 300 mg di aliskiren. I triangoli rappresentano i tempi sperimentali dopo la somministrazione di aliskiren.

fluvastatina a rilascio prolungato (XL) che determina un effetto ipolipidemizzante identico alla forma farmaceutica a rilascio immediato (IR) nonostante un profilo cinetico totalmente diverso in termini di AUC, t_{max} e c_{max}(**Figura 3**) [9].
L'analisi della relazione tra le concentrazioni plasmatiche di ***aliskiren***, farmaco antipertensivo inibitore della renina ed il suo effetto sul sistema renina-angiotensina è rappresentato in **Figura 4**. La correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di aliskiren con i suoi effetti sulla concentrazione (*plasma renin concentration*, PRC) e sull'attività (*plasma renin activity*, PRA) della renina plasmatica evidenzia un fenomeno di isteresi con una chiara inibizione della PRA ed induzione della PRC ancora evidenti alla fine del periodo di trattamento. Ne consegue che gli effetti farmacodinamici di aliskiren si estendono ben oltre la permanenza del farmaco nel sangue. La persistente presenza di aliskiren nel rene potrebbe contribuire al suo prolungato effetto farmacodinamico osservato negli studi clinici sia sull'inibizione della PRA [11] sia sugli effetti ipotensivi. Le caratteristiche del legame di aliskiren alla renina prevedono un affinità molto elevata ed un rapido legame ma una cinetica di dissociazione dalla renina molto lenta che potrebbe contribuire alla sua lunga durata d'azione [11].
Analoghe considerazioni possono farsi per i ***sartani***, classe di farmaci antipertensivi caratterizzata dallo stesso meccanismo di inibizione del recettore AT1 dell'angiotensina II ma con proprietà farmacologiche ben distinte [12]. In particolare, gli effetti

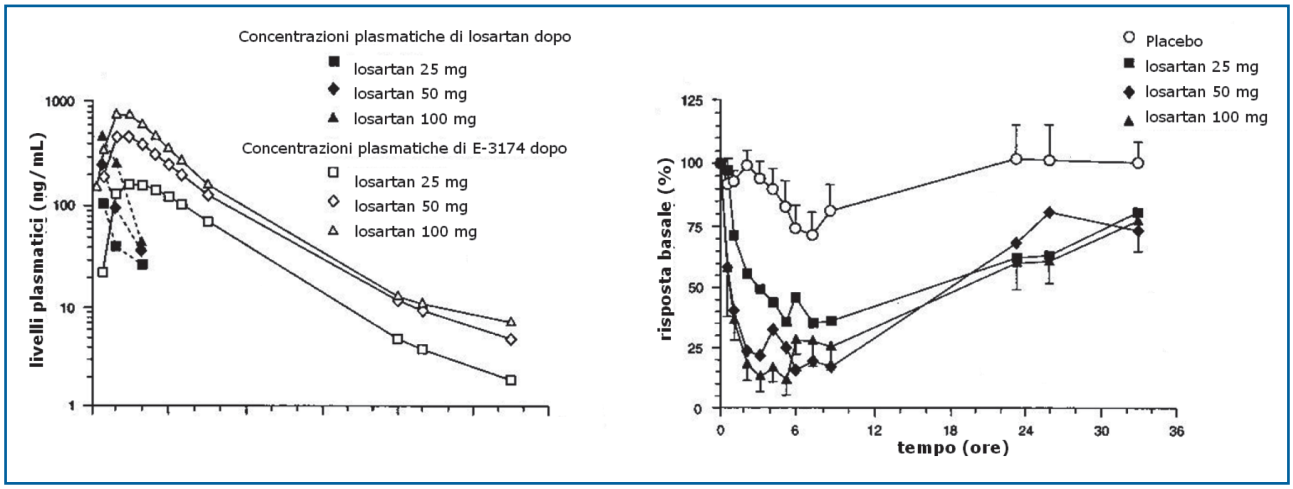
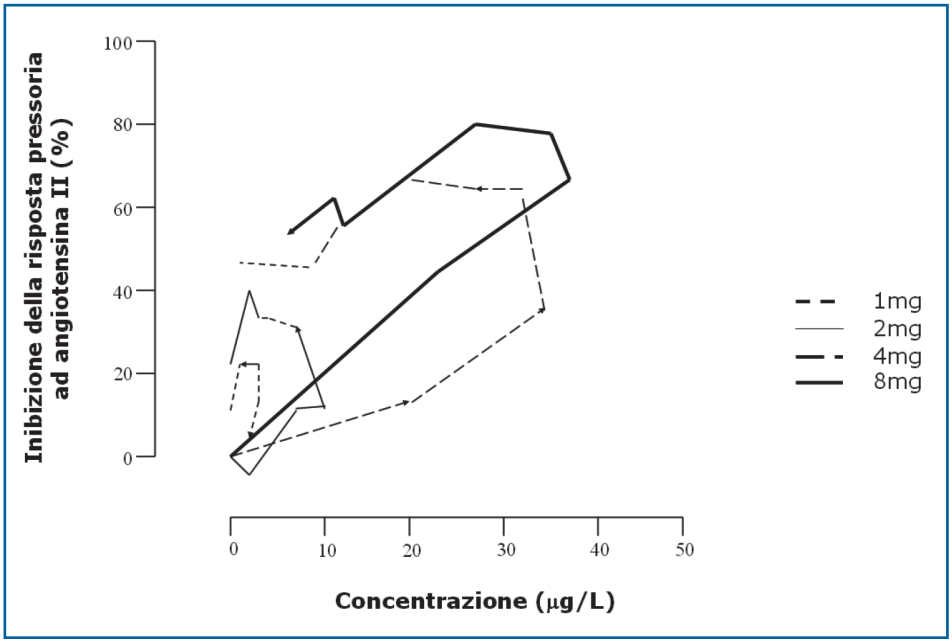


Figura 5
Concentrazione plasmatche di losartan e del suo metabolita E-3174 ed effetti sulla risposta pressoria indotta da angiotensina II [13]

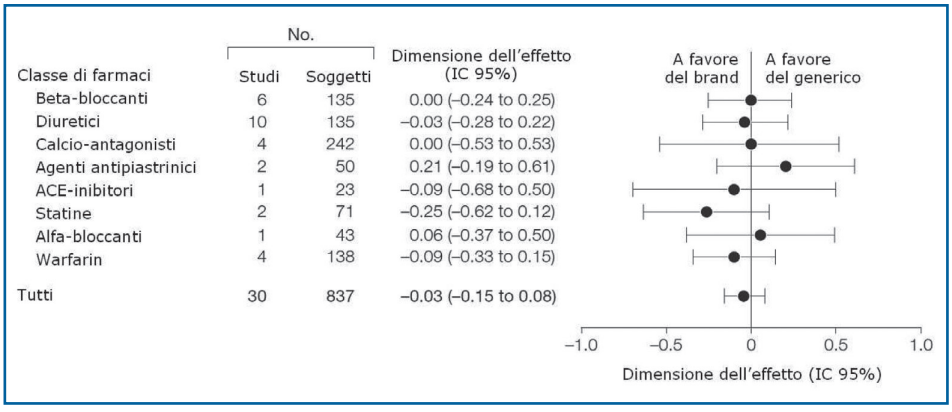
Figura 6
Correlazione tra concentrazioni plasmatiche di candesartan ed effetto ipotensivo [14]



Le evidenze suggeriscono che lo sviluppo di un farmaco equivalente debba prevedere non solo studi di biodisponibilità ma anche valutazioni di bioequivalenza terapeutica, con il fine ultimo di confermare l'efficacia clinica che non sempre si evince dal confronto delle concentrazioni plasmatiche.

farmacodinamici di losartan e del suo metabolita attivo E-3174 correlano con le concentrazioni plasmatiche dei principi attivi [13] (**Figura 5**) mentre questo non si verifica per candesartan [14] (**Figura 6**).
La correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di candesartan con i suoi effetti sulla risposta pressoria evidenzia un fenomeno di isteresi con un effetto farmacodinamico che si estende ben oltre la permanenza del farmaco nel sangue.
Le ragioni di questa differenza sono da attribuirsi alle diverse caratteristiche di legame con il recettore AT1 che risulta competitivo e reversibile per losartan mentre risulta non competitivo e di lenta dissociazione per candesartan [12].
Gli esempi sopra descritti suggeriscono che lo sviluppo di un farmaco equivalente debba prevedere non solo studi di biodisponibilità ma anche valutazioni di bioequivalenza terapeutica con il fine ultimo di confermare l'efficacia clinica che non sempre si evince dal confronto delle concentrazioni plasmatiche.
A questo proposito, è importante ricordare una metanalisi [15] che ha riportato come i farmaci cardiovascolari equivalenti appartenenti a diverse classi terapeutiche (anti-pertensivi, anti-trombotici, anti-aritmici e ipolipidemizzanti) manifestino un'efficacia clinica sovrapponibile ai farmaci di riferimento (**Figura 7**).
La meta-analisi che ha analizzato 47 studi, principalmente randomizzati e controllati con obiettivi di efficacia, quali effetti ipotensivi e ipolipemizzanti, dimostra un'efficacia equipollente tra farmaci equivalenti ed originatori che si osserva per qualunque

Figura7
Metanalisi di confronto degli effetti clinici dei farmaci cardiovascolari equivalenti rispetto agli originatori



classe di farmaci cardiovascolari, compresi i composti caratterizzati da una finestra terapeutica ristretta come warfarina ed antiaritmici [15]. Sebbene la metanalisi abbia dei limiti in quanto la maggior parte degli studi erano stati condotti con tre classi di farmaci (beta-bloccanti, calcio antagonisti e diuretici) e molti studi sono di breve durata impedendo quindi di avere dei dati di morbilità e mortalità, i risultati della ricerca supporterebbero l'approccio basato su studi di bioequivalenza per l'approvazione dei farmaci cardiovascolari equivalenti anche in assenza di una correlazione diretta tra concentrazioni plasmatiche ed effetto farmacodinamico.

Conclusioni

Gli studi di bioequivalenza rappresentano un approccio fondamentale per la caratterizzazione di un farmaco equivalente. Con la consapevolezza dei potenziali limiti del metodo sia per le caratteristiche fisiopatologiche del paziente (e.g. polimorfismi genetici, variabilità farmacocinetica e farmacologica intra- ed interindividuale) sia del principio attivo (e.g. metaboliti attivi, forme racemiche con un solo enantiomero attivo) ma soprattutto della relazione non sempre ben definita tra profilo farmacocinetico/farmacodinamico, le concentrazioni plasmatiche di un principio attivo hanno permesso di studiare in modo importante gli effetti farmacologici di un principio attivo e costituiscono a tutt'oggi il mezzo sperimentale meglio caratterizzato a disposizione per la valutazione di farmaci equivalenti.

Bibliografia

[1] *Quaderni della SIF (2011) vol. 25*
[2] 21 CFR §320.1, 2000
[3] Gibaldi M, Biopharmaceutics and clinicalpharmacokinetics 4 Edizione 1991 ed Lea &Febiger
[4] Talwin SPC
[5] Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. XII ed. New York: McGraw-Hill 2011
[6] Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al. *DigLiver Dis* 38, 554-559, 2006
[7] Weitz JI Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs In : Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. XII ed. New York: McGraw-Hill 2011; pp 849 – 876
[8] Fuse I et al. Int J Hematol. 1996 Jun;63(4):317-24
[9] CorsiniA et al. Drugs 2004; 64 (12): 1305-1323
[10] Appel-Dingemanse S, et al. Presented at: 29th European Symposium on Clinical Pharmacy; October 11-14, 2000; Basel, Switzerland
[11] Corsini A La Farmacologia di Aliskiren; Casa editrice Editree 2009
[12] Corsini A High Blood Press CardiovascPrev 2004; 11 (3): 117-121
[13] Csajka C et al. Clin Pharmacokinet. 1997 Jan;32(1):1-29
[14] Gleiler CH et al. Drug Disposition 2002;41(1):7-17
[15] Kesselheim AS et al. *JAMA. 2008;300:2514-2526*