

# Generici e bambini... Yes, we can!

Antonio Clavenna, Daniele Piovani, Filomena Fortinguerra

Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, Dipartimento di Salute Pubblica, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Nel maggio 2013 gli organi d'informazione hanno dato ampio risalto alle dichiarazioni di due società scientifiche (Società Italiana di Pediatria, Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica) riguardo ai possibili rischi dovuti all'impiego dei farmaci generici in pediatria, per possibile sovradosaggio o, al contrario, inefficacia e per la presenza di eccipienti differenti o in quantità superiore rispetto all'originatore. Affermazioni non documentate da evidenze scientifiche, che rischiano di ridurre un già basso ricorso al generico.

Esistono differenze tra nazioni nel consumo di farmaci generici, e l'Italia è tra quelle con il minore utilizzo. Esistono differenze anche tra le Regioni italiane e all'interno delle stesse, nonché tra i singoli medici prescrittori che operano nella stessa ASL o nello stesso distretto [1-2]. Differenze verosimilmente dovute a fattori culturali e attitudini prescrittive, che rimandano alla necessità d'interventi formativi.

È quindi opportuno chiarire alcuni dubbi comuni tra i medici.

## Il generico può contenere il 20% in meno (o in più) di principio attivo del farmaco di marca?

Il generico deve contenere la stessa quantità di principio attivo del farmaco di marca (originatore). La forma farmaceutica deve essere identica, può cambiare la composizione in termini di eccipienti. Possono esserci piccole differenze (fino a un massimo del 20%) per quanto riguarda i principali parametri di farmacocinetica (biodisponibilità, concentrazione al picco, tempo al picco). Per esempio, il rapporto tra la biodisponibilità generico/branded deve essere compreso tra 0,80 e 1,25, ma perché la bioequivalenza sia dimostrata, è tutto l'intervallo di confidenza al 90% del rapporto (e non solo la stima puntuale) che deve essere inferiore a 1,25 e superiore a 0,80. Considerando la stima puntuale del rapporto generico/branded le differenze

risultano minori: nel 98% degli studi sottoposti alla *Food and Drug Administration* (FDA) questa cadeva nell'intervallo  $\pm 10\%$ , con una differenza media di biodisponibilità tra generico e *branded* del 4% [3].

La variabilità farmacocinetica tra (e intra) gli individui è fisiologica, anche quando si assumono farmaci *branded*.

Se somministrando due specialità medicinali differenti la cinetica del farmaco (principio attivo) è simile, non ci sono motivi per ritenere che l'efficacia terapeutica possa essere differente. Piccole differenze nella cinetica sono possibili anche tra lotti diversi della stessa specialità medicinale di marca. Questo non significa che l'efficacia o la sicurezza siano differenti a seconda del lotto acquistato.

Esistono, comunque, revisioni sistematiche della letteratura che hanno valutato gli studi clinici disponibili e non hanno evidenziato differenze di efficacia tra farmaci generici e *branded* [4-5].

## La qualità dei generici può essere inferiore?

Il processo di produzione e il controllo di qualità (principio attivo, eccipienti ecc.) dei generici devono rispettare le norme e le linee guida valide per tutti i farmaci autorizzati.

Occorre, inoltre, considerare che il 90% dei generici venduti in Italia è prodotto da una decina di aziende: multinazionali specializzate nella produzione di generici e/o divisioni che fanno parte di aziende farmaceutiche produttrici di medicinali di marca. Molte di queste aziende commercializzano le stesse specialità generiche anche in altre nazioni europee [6].

## Le differenze negli eccipienti possono aumentare il rischio di allergie?

È possibile che un generico contenga un eccipiente non presente nel farmaco di marca e che quindi una persona possa manifestare una reazione allergica al generico e non al *branded*, e viceversa. Questo però è un problema che riguarda tutte le specialità medicinali (generiche e non) e che si dovrebbe porre tutte le volte in cui si prescrive per la prima volta un farmaco. Eppure sembra che gli eccipienti costituiscano un rischio solo se contenuti nei generici.

In ogni caso, un'intolleranza o un'allergia conosciute a un eccipiente possono essere comunque comunicate al farmacista, che potrà valutare la composizione degli eccipienti della specialità medicinale.

## In conclusione...

Non ci sono prove scientifiche che documentino una minore efficacia e/o tollerabilità dei generici, negli adulti come nei bambini.

Non c'è dubbio che sia necessaria una maggiore formazione e informazione per operatori sanitari e cittadini riguardo all'uso razionale dei farmaci, e una maggiore trasparenza da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sui controlli effettuati e sugli studi disponibili. A questo riguardo sarebbe auspicabile la disponibilità di uno strumento simile all'*Orange Book* della FDA, un elenco di tutti i farmaci generici, con le relative valutazioni di bioequivalenza, disponibile per la consultazione sia ai medici prescrittori che ai farmacisti.

Sarebbe infine opportuna una maggiore omogeneità tra farmaci generici e di marca per quanto riguarda i foglietti illustrativi e i misurini dosatori. ♦

## Bibliografia

- [1] Cordella L, Realdon N, Schievenin F, et al. Redazione di Dialogo sui Farmaci. I Medicinali equivalenti. 14 novembre 2011. <http://www.dialogosuifarmaci.it/pages/view/monografie>.
- [2] Iommarini A, Sequi M, Cartabia M, et al. Prescrizione di antibiotici equivalenti nella popolazione pediatrica in Lombardia. *Medico e Bambino* 2013;32:173-8.
- [3] Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 2009;43(10):1583-97. doi: 10.1345/aph.1M141.
- [4] Kesselheim AS, Stedman MR, Bublick EJ, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2010;70(5):605-21. doi: 10.2165/10898530-000000000-00000.
- [5] Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300(21):2514-26. doi: 10.1001/jama.2008.758.
- [6] Traversa G. Fiducia negli equivalenti: migliorare l'informazione e i controlli. *Ricerca&Pratica* 2013;29(1):18-20. doi: 10.1707/1227.13600.

Per corrispondenza:

Antonio Clavenna

e-mail: [antonio.clavenna@marionegri.it](mailto:antonio.clavenna@marionegri.it)