



# Farmaci generici: luci ed ombre viste dall'oncologo

3<sup>a</sup> CONFERENZA

Farmaci  
a brevetto scaduto:  
i problemi irrisolti  
e le soluzioni  
proposte

*Coordinatori:*  
Francesco Scaglione,  
Patrizio Piacentini

Milano,  
5 Aprile 2013

Aula Levi  
Centro Universitario  
Via V. Peroni, 21

## Sandro Barni

Direttore Dipartimento di Oncologia  
Treviglio



# I generici

art. 3 c.130 L 549/95

**Farmaci a brevetto scaduto,  
identificati dalla denominazione comune  
internazionale (DCI) del principio attivo**

# L'art. 10 del D.Lgs 219/2006

- ✓ Definisce come **medicinale generico** un medicinale che ha la **stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità**

# MEDICINALE GENERICO

- ✓ I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia.
- ✓ Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica.
- ✓ Gli eccipienti possono essere differenti

## Art. 10. - Domande semplificate per i generici

- ✓ Se il **principio attivo** è stato **utilizzato** dai medici della comunità Europea da **almeno 10 anni**, il **richiedente l'AIC** può presentare solo i dati di **letteratura scientifica**, che si fondano sull'uso consolidato del medicinale all'interno della UE, **senza presentare i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche**, e **senza presentare studi di Bioequivalenza**
- ✓ **Non si fa menzione sugli eccipienti**

# Luci e ombre

- ✓ Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica
- ✓ Sicurezza
- ✓ Efficacia
- ✓ L'appropriatezza
- ✓ Sostenibilità



# Luci e ombre

- ✓ Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica
- ✓ Sicurezza
- ✓ Efficacia
- ✓ L'appropriatezza



# Bioequivalenza

Bioequivalenza NON vuole dire  
equivalenza terapeutica, tanto  
più che il ministero ammette  
uno **scarto  $\pm$  del 20%**





# Biodisponibilità

## Variabili individuali

- Età
- Funzionalità epatica e renale
- Sesso
- Differenze fenotipiche
- Dieta

## Variabili farmacologiche

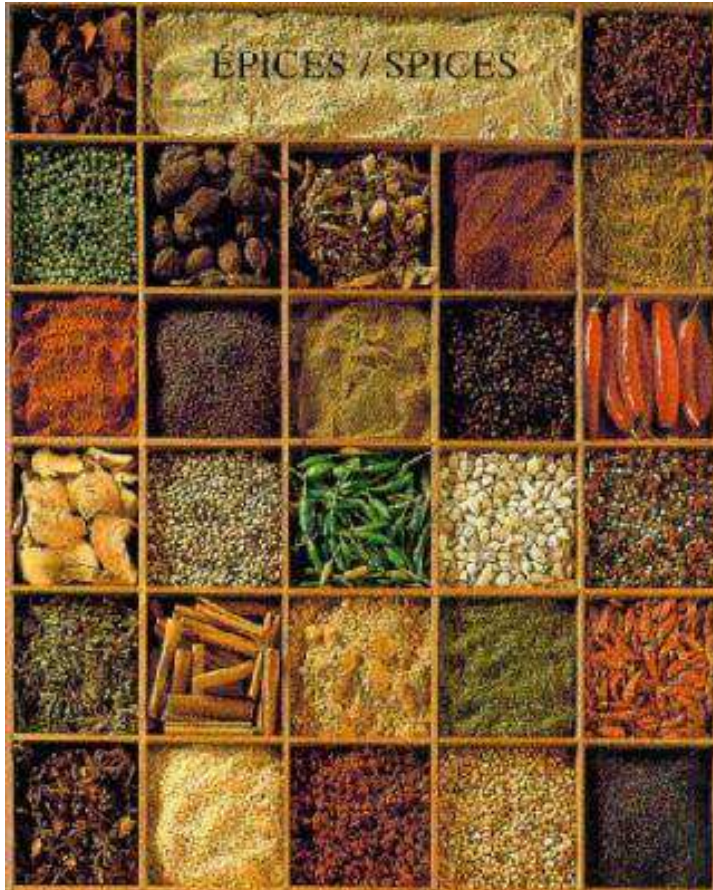
- Proprietà fisico-chimiche
- Formulazione
- Interazione con altri farmaci
- **Eccipienti**

# Equivalenza terapeutica

- ✓ In che misura un eccipiente diverso modifica la biodisponibilità del farmaco?



# Gli eccipienti



**Sono gli  
stessi?**



# Qualche esempio

## ✓ Oxaliplatino

- **11 case farmaceutiche** (Accord Healthcare Limited; Actavis Italy S.p.A.; Crinos S.p.A.; Fresenius Kabi Oncology Plc; Hospira Italia S.r.l.; Mylan S.p.A; Ratiopharm GmbH (Gruppo Teva); Sandoz GmbH; Sanofi-Aventis S.p.A; SUN Pharmaceutical Industries Europe B. V.; Teva Italia S.r.l)
- **4 tipi di eccipienti/solventi diversi**
  - Lattosio monoidrato
  - acqua
  - Acido succinico + Sodio idrossido
  - Acido tartarico + Sodio idrossido

# Qualche esempio

## ✓ Docetaxel

- **6 case farmaceutiche** (Accord Healthcare Limited; Actavis Group PTC EHF; Aventis Pharma S.A.; Hospira Italia S.r.l.; Ratiopharm Italia S.r.l. (Gruppo Teva); Sandoz S.p.A.;
- **3 tipi di eccipienti/solventi diversi**
  - polisorbato 80, acido citrico anidro, macrogol 400;
  - Acido citrico anidro, Povidone, Polisorbato 80, Etanolo assoluto;
  - Polisorbato 80, **etanolo**, acqua

# Qualche esempio

## ✓ Gemcitabina

- **11 case farmaceutiche** (Accord Healthcare Limited; Actavis Italy S.p.A.; Crinos S.p.A.; Eli Lilly Italia S.p.A.; Fresenius Kabi Oncology Plc; Hospira Italia S.r.l.; Mylan S.p.A.; Ratiopharm GmbH (Gruppo Teva); Sandoz GmbH; Sandoz S.p.A.; SUN Pharmaceutical Industries Europe B. V.)
- **4 tipi di eccipienti/solventi diversi**
  - Mannitolo, Acetato di sodio, Acido cloridrico, Idrossido di sodio
  - Mannitolo, Sodio acetato triidrato, Sodio idrossido 1 N
  - Fosfato disodico anidro, Sodio idrossido, Acido cloridrico, **Etanolo anidro**
  - Sodio acetato triidrato, Sodio idrossido

# La sicurezza

ORIGINAL ARTICLE

Pharmaceutical quality of docetaxel generics versus originator drug product: a comparative analysis

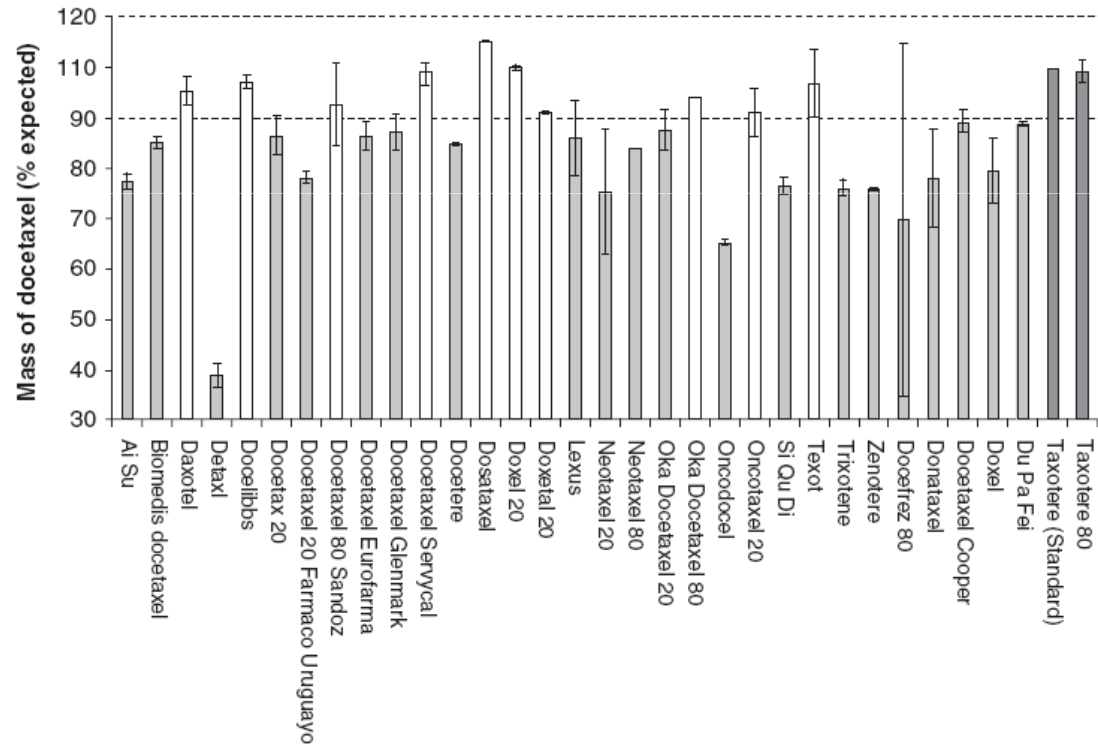
Jérôme Vial, Mélanie Cohen, Patrick Sassiati and Didier Thiébaud

*Laboratoire Environnement et Chimie Analytique, Paris, France*

- ✓ **Analisi di 31 docetaxel generici commercializzati in Asia, Africa, America Latina e Medio oriente**

# La qualità del generico

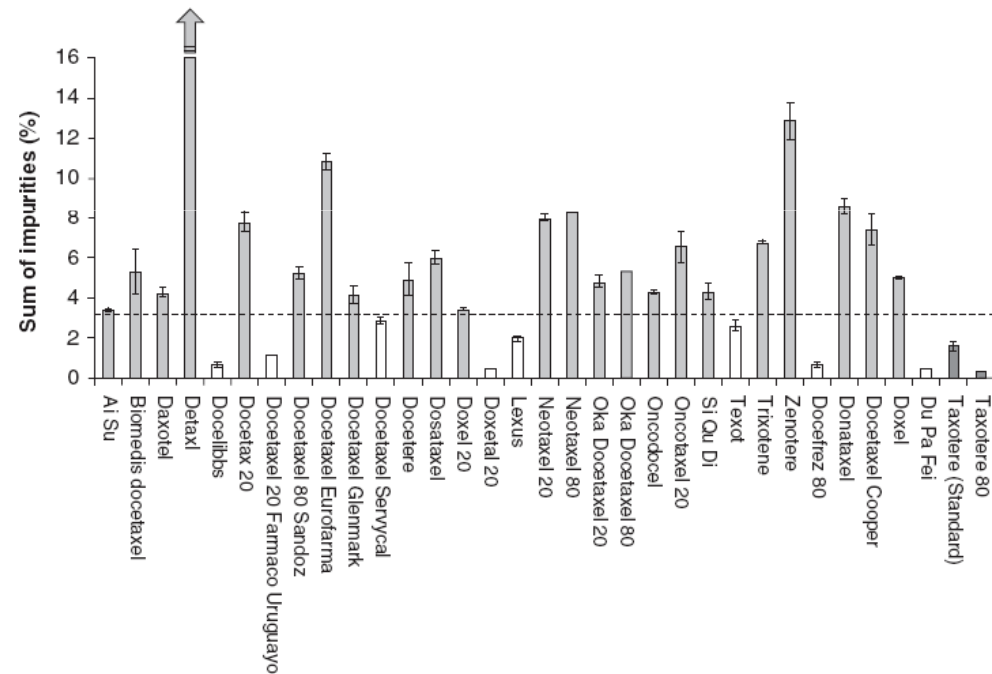
- ✓ 21 contenevano **meno** del 90% di docetaxel
- ✓ 11 meno dell'80%
- ✓ 10 generici contenevano una % variabile tra il 90 ed il **110%**





# La qualità del generico

- ✓ 23 formulazioni generiche contenevano **impurità  $\geq 3\%$**
- ✓ Sono state identificate **33 impurità** non presenti nel farmaco di riferimento



# I solventi

- ✓ Sappiamo che i taxani utilizzano nel 99% dei casi l'alcool come solvente
- ✓ Solo loro? E quanto?



# I solventi.. Qualche esempio

Farmaco	Casa Produttrice	Contenuto di alcool
Paclitaxel	Mylan	Pari a 520 ml di birra per dose o 210 ml di vino x dose
Etoposide	Teva	Non specificato
Gemcitabina	Accord	440 ml
	Actavis Italia	395 mg di etanolo per ml, equivalente a 500 ml di birra o 200 ml di vino per una dose pari a 2 g di farmaco



- ✓ La ditta **Accord** produttrice della **gemcitabina generica** è aggiudicataria della gara di Area Vasta Nord Emilia Romagna (Piacenza, Parma, Modena, Reggio Emilia)

✓ **La gemcitabina è utilizzata:**

- **Tumori pancreatici**
- **Colangiocarcinomi**
- **Vari tumori solidi con metastasi epatiche e/o cerebrali**



# Le conseguenze

- ✓ > **incidenza di tossicità in pazienti con una funzionalità epatica già compromessa**
- ✓ **Maggior rischio nei pazienti epilettici**
- ✓ **Ex alcoolisti**

# Le conseguenze

- ✓ **Ma anche problemi etici/religiosi nei pazienti mussulmani**



# Sicurezza



**Farmaco Originale**

**Farmaco Generico**



# Luci e ombre

- ✓ Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica
- ✓ Sicurezza
- ✓ **Efficacia**
- ✓ L'appropriatezza



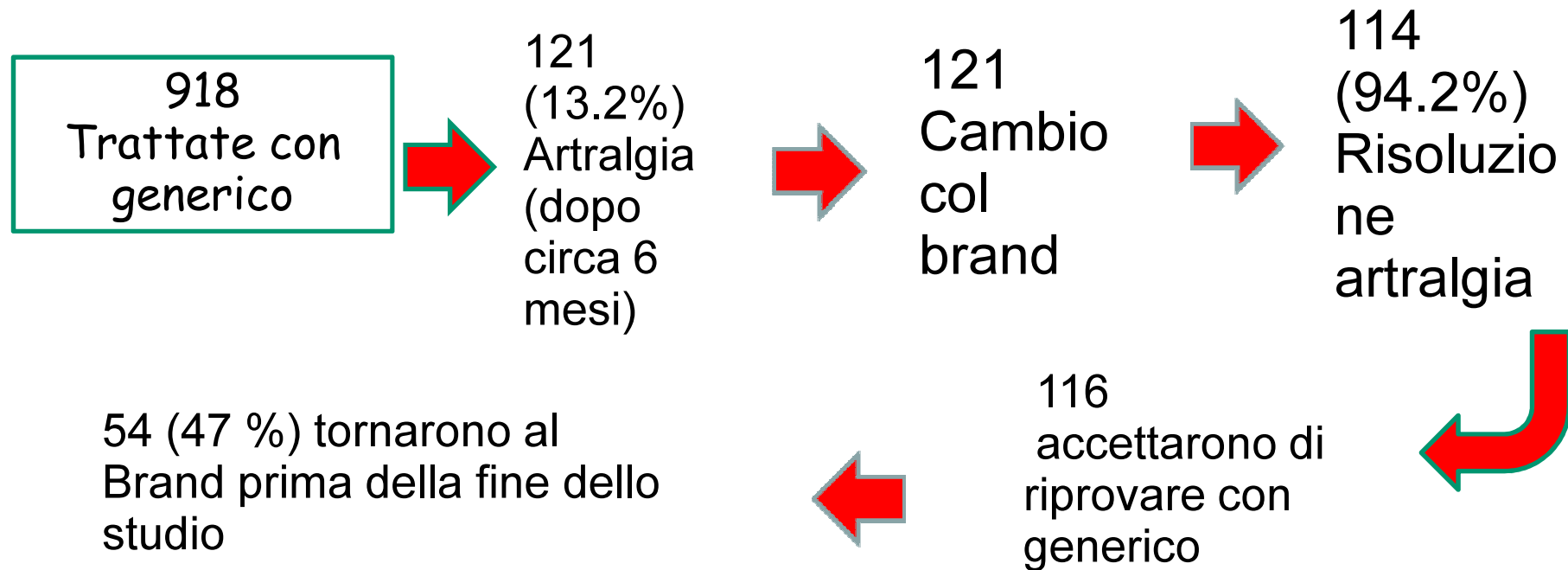


Original Article

## The use of Nolvadex in the treatment of generic Tamoxifen-associated small joint arthralgia<sup>☆</sup>

N.S. Blencowe\*, C. Reichl, J. Gahir, I. Paterson

*Department of Breast Surgery, Heart of England NHS Foundation Trust, Solihull Hospital, Lode Lane, Birmingham B91 2JL, UK*



Courtesy F. Scaglione



# The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society

---

Volume 332

APRIL 6, 1995

Number 14

---

## **ADJUVANT CYCLOPHOSPHAMIDE, METHOTREXATE, AND FLUOROURACIL IN NODE- POSITIVE BREAST CANCER**

### **The Results of 20 Years of Follow-up**

**GIANNI BONADONNA, M.D., PINUCCIA VALAGUSSA, B.S., ANGELA MOLITERNI, M.D., MILVIA ZAMBETTI, M.D.,  
AND CRISTINA BRAMBILLA, M.D.**

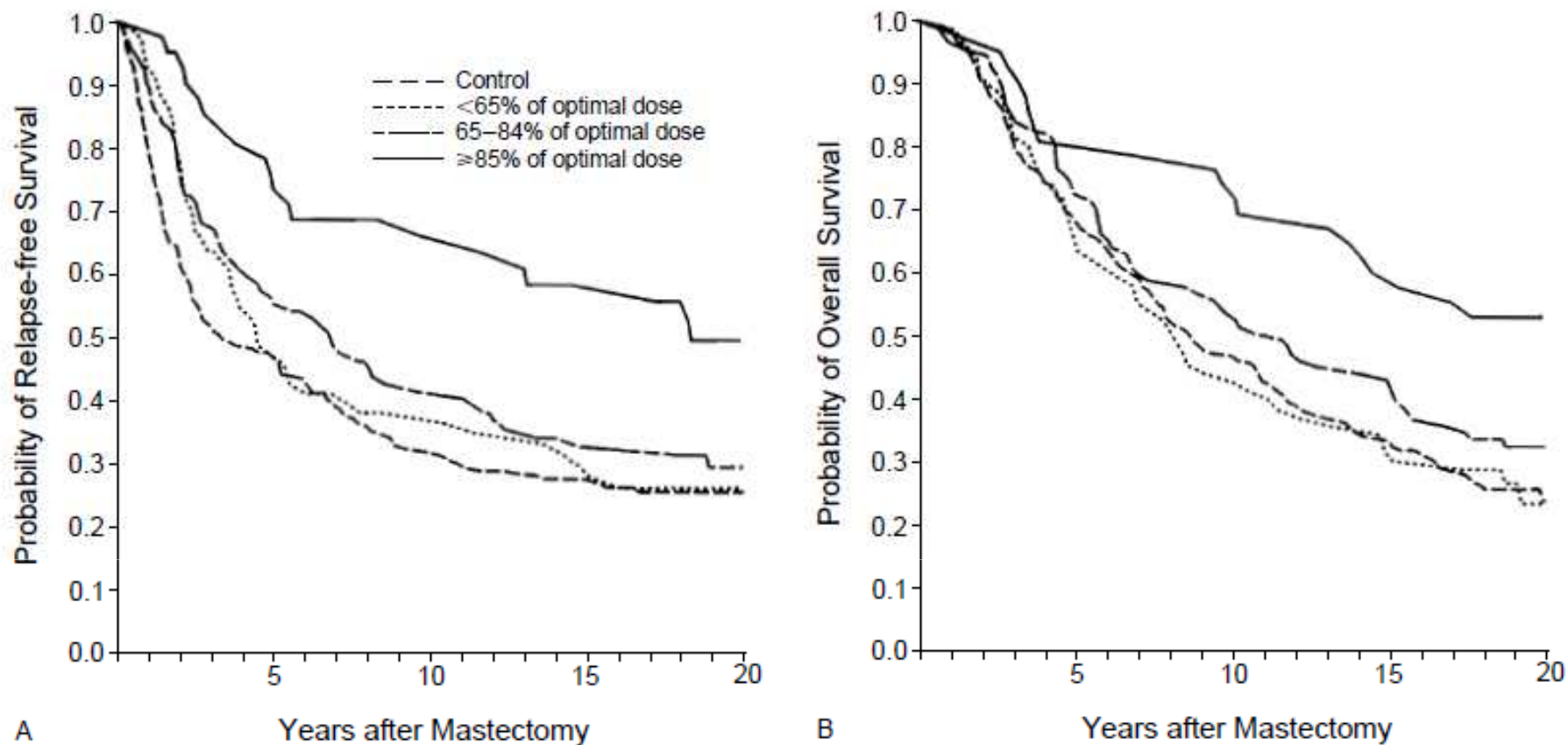


Figure 2. Relapse-free Survival (Panel A) and Overall Survival (Panel B) According to the Percentage of the Optimal Dose Administered.

With respect to relapse-free survival, 48 of 179 patients in the control group were disease-free at 20 years, as compared with 21 of 71 patients given <65 percent of the optimal dose of CMF, 31 of 94 patients given 65 to 84 percent of the optimal dose, and 22 of 42 patients given ≥85 percent of the optimal dose. With respect to overall survival, 44 of 179 patients in the control group were alive at 20 years, as compared with 18 of 71 patients given <65 percent of the optimal dose of CMF, 30 of 94 patients given 65 to 84 percent of the optimal dose, and 22 of 42 patients given ≥85 percent of the optimal dose.

# Efficacia



Farmaco Originale

Farmaco Generico

# Luci e ombre

- ✓ Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica
- ✓ Sicurezza
- ✓ Efficacia
- ✓ **L'appropriatezza**



GLI ANTIDEPRESSIVI: venlafaxina RP						composizione
	depressione	prevenzione recidive	GAD	ansia sociale	DAP	
<b>EFEXOR RP - Faxine</b>	X	X	X	X	X	senza glutine e lattosio
Venlafaxina ALTER	X					senza glutine e lattosio
Venlafaxina BLUEFISH	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina DOC GENERICI	X					senza lattosio
Venlafaxina EG	X	X				senza lattosio
Venlafaxina Eurogenerics (37,5mg)	X	X				contiene lattosio
Venlafaxina FIDIA	X					senza lattosio
Venlafaxina MYLAN GENERICS	X			X		senza lattosio
Venlafaxina PENSAPHARMA	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina RANBAXY	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina RANBAXY (37,5 mg)	X					contiene lattosio
Venlafaxina RATIOPHARM	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina SANDOZ	X					senza lattosio
Venlafaxina TEVA	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina WINTHROP	X	X		X		senza lattosio
ZARELIS venlafaxina ITALFARMACO	X					contiene lattosio

Fonte dati: CTF 2000 Compendio farmaceutico Telematico Ottobre 2010

# GENERICI in oncologia: mettiamoci d'accordo Alcuni esempi ... (1)

	Carboplatino Hospira	Paraplatin Bristol-Myers Squibb	Carboplatino Teva	Carboplatino Sandoz
<b>Dosaggi</b>	50-150-450-600 mg	150-450 mg	50-150-450-600 mg	50-150-450 mg
<b>Eccipienti</b>	acqua ppi	acqua ppi	mannitolo, acqua ppi	acqua ppi
<b>Indicazioni</b>	carcinoma ovarico	carcinoma epiteliale dell'ovaio in fase avanzata in prima linea, seconda linea dopo fallimento di altri chemioterapici	prima scelta carcinoma epiteliale dell'ovaio in fase avanzata, seconda linea dopo fallimento di altri chemioterapici	in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antitumorali nel trattamento del carcinoma ovarico in fase avanzata.
	carcinoma polmone a piccole cellule	carcinoma polmone a piccole cellule	carcinoma polmone a piccole cellule in associazione ad altri chemioterapici	<b>NO</b>
	teratoma	carcinoma epidermoide della testa e del collo.	<b>NO</b>	<b>NO</b>



# GENERICI: vinblastina

## Alcuni esempi ... (2)

	M. di Hodgkin generalizzato	Linfoma linfocitico	Linfoma istiocitico	Mycosis fungoides (stadi avanzati)	Carcinoma del testicolo (fase avanzata)	Sarcoma di Kaposi	Coriocarcinoma resistente	Carcinoma della mammella	Istiocitosi X
<b>Velbe</b>	Stadi III-IV)	X	X	X	X	X	X	X resistente	X
<b>Teva</b>	X	LNH		NO	X	NO	NO	X	X

# GENERICI: Irinotecan

## Alcuni esempi ... (3)

<b>IRINOTECAN carcinoma avanzato del colon-retto:</b>	<b>+ 5-fluorouracile e a folinico</b>	<b>come monoterapia</b>	<b>+ cetuximab</b>	<b>+5- fluorouracile a folinico, bevacizumab</b>
<b>Campto</b>	non trattati con chemioterapia per malattia avanzata	se il trattamento convenzionale con 5- fluorouracile non ha avuto successo	KRAS wild-type +, pz non trattati o dopo fallimento con irinotecan	Prima linea
<b>Accord</b>	=	=	=	=
<b>Actavis</b>	=	=	=	=
<b>Crinos</b>	=	=	=	=
<b>Kabi</b>	=	=	no	no
<b>Mylan</b>	=	=	=	=
<b>Hospira</b>	=	=	=	=

- ✓ Per tutti i farmaci, ai fini della prescrizione “on label” contano le indicazioni presenti sulla scheda tecnica
- ✓ Se le indicazioni definite dall'EMA possono essere cambiate, perché l'AIFA non armonizza le indicazioni in Italia, riportando in scheda tecnica dei generici tutte le indicazioni dell'originator?
- ✓ In caso di controversie legali quale valore ha il parere dell'AIFA ?

# L'appropriatezza



**Farmaco Originale**

**Farmaco Generico**

# Luci e ombre

✓ **Sostenibilità**



# A favore

✓ Costo inferiore

Conviene il  
generico



## Generic drugs to increase access to chemotherapy in Chile

Seventeen generic drugs against cancer, covering 65% of the most commonly used therapies, will soon be available in Chile. Until now, only brand-named versions have been marketed in this country, making them inaccessible for a significant portion of the population. In July, the formerly state owned Laboratorio Chile came to an agreement with a company called Sicor to import generic oncology drugs manufactured in Mexico. According to Hernan Pfeifer, Head of Laboratorio Chile, this has been made possible by the free trade agreement between Chile and Mexico and will reduce current prices by up to 30%.

Cancer is the second biggest cause of death in Chile, killing 15 000 people each year. Although Chile is one of the richer countries in Latin America, many Chileans do not have access to cancer drugs. Despite the fact that the charity *Corporacion Nacional del Cancer* sells drugs at half price to the poor, 30% of cancers remain untreated through lack of resources. Families of cancer patients who do purchase chemotherapy are often left with crippling debts.

Miguel Fodor, Head of the Oncology Division of the University of Chile Clinical Hospital, welcomes the new initiative. He points out that access to chemotherapy for patients who depend on the state system is precarious: "They put people on waiting lists, but some die without receiving treatment. The only patients with a good chance of getting chemotherapy are those with



*Generic drugs will improve access to cancer treatment in Chile*

cancers that are likely to be cured, such as testicular cancer or some lymphomas". Nor has the private system succeeded in establishing widespread chemotherapy coverage. "The reality is that the drugs have to be paid for by the patients and, in our hospital at least, most people cannot afford them", adds Fodor. The sale of generics will reduce the retail cost for private patients and enable the State to provide previously unavailable drugs, such as cisplatin, through the public health network.

This initiative comes on top of other government moves to improve the financial outlook for cancer sufferers and their families. Legislation currently being considered by the Chilean parliament would abolish the sales tax on imported medicine and the proposed reform of the health insurance system will require insurers to cover serious illnesses.

**Claudia Orellana**

# A favore

✓ **Accesso alle cure nei paesi con minori risorse economiche**

THE LANCET Oncology Vol 2 September 2001

## Grecia al collasso: aziende tagliano forniture farmaci



Due miliardi di euro. A tanto ammonta l'indebitamento della Grecia nei confronti delle multinazionali farmaceutiche. Un livello di debito altissimo che ha portato le società a tagliare le forniture di medicine agli ospedali pubblici, anche per le malattie più gravi: diabete, cancro, epatite. Ecco allora, le code chilometriche davanti alle farmacie che ancora

dispongono dei medicinali. Il problema ha pesanti ricadute sulla popolazione più povera visto che il sistema sanitario greco prevede che i farmaci vengano distribuiti gratuitamente negli ospedali pubblici, mentre nelle farmacie bisogna pagare di tasca propria e aspettare il rimborso. Ma chi non



ASIA

LA BATTAGLIA PER LA SALUTE

# India, via libera a farmaci low cost contro il cancro

La Corte Suprema respinge il ricorso della Novartis  
L'azienda: così saremo costretti a ridurre la ricerca



Una manifestazione contro la Novartis a New Delhi per affermare che «i brevetti uccidono i

# IL RUOLO DEL GENERICO

- ✓ Consente di dispensare a carico del SSN farmaci innovativi e più costosi
- ✓ SOSTENIBILITA' WELFARE: scadenza brevetti = abbattimenti dei costi (>50%)



- ✓ Libera risorse a favore della ricerca farmaceutica
- ✓ Legge 222/2007 destina risorse incrementali per scadenza brevetti al fondo dell'innovatività

Sviluppare il mercato degli equivalenti significa creare fondi per la ricerca e l'innovazione, garantendo al contempo la sostenibilità del valore universale del SSN


**Farmaco Originale**

**Farmaco Generico**



# Cosa possiamo fare?

- ✓ Segnalare regolarmente all'AIFA tutti gli eventi avversi che osserviamo



## FARMACOVIGILANZA

Normative italiane e aggiornamenti scientifici

[Homepage](#)  
[Update](#)  
[La farmacovigilanza](#)  
[Vigilanza sui prodotti naturali](#)  
[Interazioni erbe/farmaci](#)  
[Appropriatezza diagnosi](#)  
[Safety nei trial clinici](#)  
[Cosmetovigilanza](#)  
[Pediatria](#)  
[Area servizi](#)  
[Focus](#)  
[Patologie iatrogene](#)  
[Intolleranze alimentari](#)  
[Come segnalare](#)  
[Link](#)  
[Alterazioni di laboratorio](#)  
[Reazioni cutanee](#)  
[Sedi e responsabili](#)  
[Libri](#)  
[Congressi](#)  
[Cerca informazioni](#)  
[Contatti](#)

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA <small>(da compilarsi a cura del medico o farmacista)</small>					
1. INIZIALI PAZIENTE	2. ETA'	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE MINISTERO SANITA'
7. DESCRIZIONE DELLE REAZIONI ED EVENTUALE DIAGNOSI*			8. GRAVITA' DELLA REAZIONE		
			MORTE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			HA PROVOCATO O HA PROLUNGATO L'OSPEDALIZZAZIONE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			HA PROVOCATO INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI			10. ESITO		
			HA MESSO IN PERICOLO LA VITA DEL PAZIENTE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* Se il reagente è un farmaco, riportare la descrizione della reazione avversa, se è possibile anche l'eventuale dose			10. ESITO		
			RISULTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. SPECIFICARE SE LA REAZIONE E' PREVISTA NEL FOGLIO ILLUSTRATIVO			10. ESITO		
			RISULTA CON POSTUMI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. FARMACO SOSPETTO (I) <small>(NOME SPECIALITA' MEDICINALE)*</small>			11. ESITO		
			PERSISTENTE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. DOSAGGIO (I) GIORNALIERO (I)			12. FARMACO SOSPETTO (I) <small>(NOME SPECIALITA' MEDICINALE)*</small>		
			MORTE:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE			13. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE DEL FARMACO?		
			DOVUTA ALLA REAZIONE AVVERSA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. DURATA DELLA TERAPIA DAL AL			14. DOSAGGIO (I) GIORNALIERO (I)		
			IL FARMACO POTREBBE AVER CONTRIBUITO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. RIPRESA DEL FARMACO			15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		
			NON DOVUTA AL FARMACO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A) <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			16. DURATA DELLA TERAPIA DAL AL		
			CAUSA SCONOSCIUTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A) <input type="checkbox"/>			17. RIPRESA DEL FARMACO		
			SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A) <input type="checkbox"/>			14. DOSAGGIO (I) GIORNALIERO (I)		
			SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A) <input type="checkbox"/>			15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		
			SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A) <input type="checkbox"/>			16. DURATA DELLA TERAPIA DAL AL		
			SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A) <input type="checkbox"/>			17. RIPRESA DEL FARMACO		
			SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*nel caso di prodotti biotecnologici indicare il numero di lotto

# Gli oncologi e i farmaci generici

## Cosa possiamo fare?

- ✓ Non essere prevenuti, ma farci delle domande



# Cosa possiamo fare?

- ✓ **Imparare a leggere sempre le composizioni dei farmaci che utilizziamo e non solo la posologia e i tempi di infusione**
- ✓ **Condividere con i farmacologi le caratteristiche dei farmaci che devono essere acquistati**

# La Qualità: le Norme di Buona Fabbricazione garantiscono la Qualità dei Medicinali Generici

Come tutti i produttori farmaceutici, i produttori di farmaci generici devono garantire il rispetto delle rigorose Norme di Buona Fabbricazione (GMP)

# COSA SIGNIFICA?

- ✓ Le linee guida europee (European Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence) definiscono come equivalenti due medicinali i cui limiti di confidenza (CL 90%) dei parametri farmacocinetici oggetto di valutazione ( $C_{max}$  - Concentrazione massima, AUC - Area sotto la curva,  $T_{max}$  - tempo per raggiungere la massima concentrazione) sono compresi all'interno di un intervallo previsto dalle stesse linee guida (0,80-1,25)
- ✓ Per intervallo di confidenza al 90% si intende che se si ripetesse lo stesso esperimento per 100 volte, per 90 volte avremmo sempre lo stesso risultato



# Conclusioni

- ✓ Per esempio perché non chiedere alle ditte che partecipano alle gare che siano disposte a pagare dei controlli random indipendenti, in caso di vittoria ?
- ✓ Questo non eliminerebbe le ditte che....?
- ✓ Questo non aumenterebbe la sicurezza senza compromettere la qualità e il costo?
- ✓ Ma forse sono solo un sognatore ?

# Conclusioni

- ✓ I farmaci generici rappresentano sicuramente una opportunità in termini di costi.
- ✓ Gli Oncologi hanno ancora delle perplessità legate alla sicurezza e efficacia.
- ✓ Auspico un buon lavoro comune tra AIFA, Farmacisti ed Oncologi.



**Grazie**  
**dell'attenzione**