



MEDICI DEL FUTURO 2.0

FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI

QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ



ROMA
22 NOVEMBRE 2017

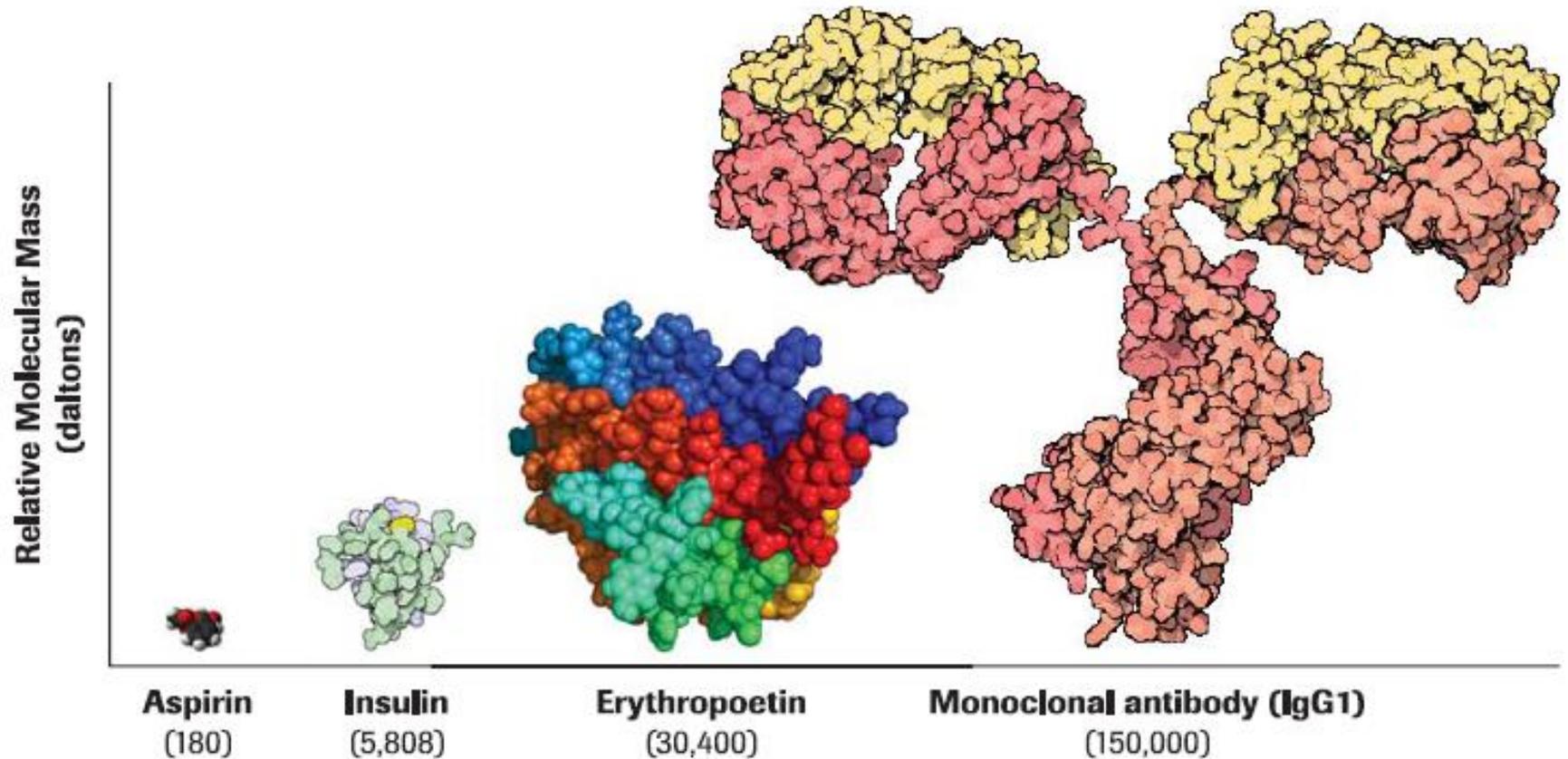
AULA FLEMING FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" - Via Montpellier 7

Farmaco Equivalente

Commercializzato alla scadenza del brevetto del farmaco **naturale o di sintesi**

Farmaco biosimilare

Commercializzato alla scadenza del brevetto del farmaco biologico di riferimento

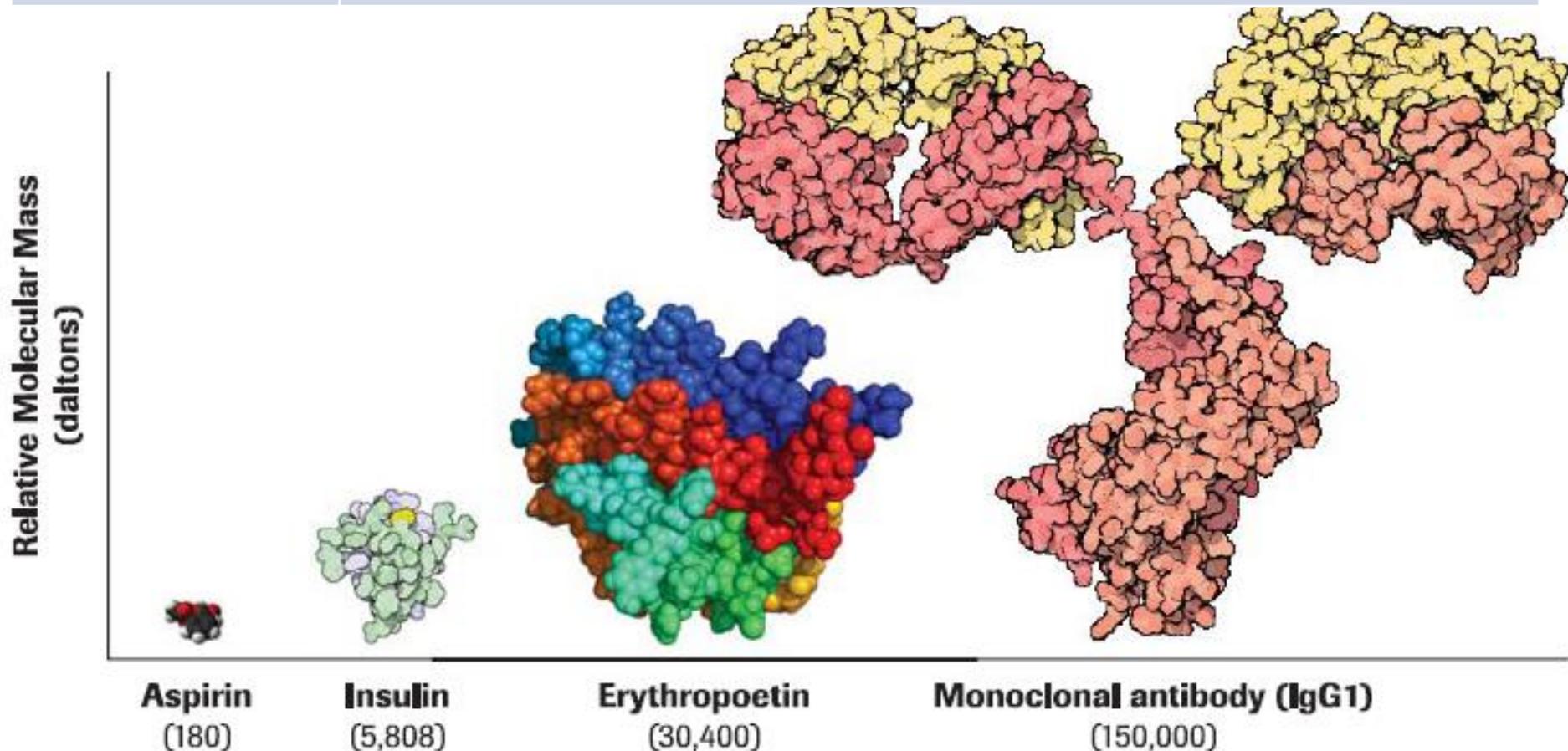


Farmaco Equivalente

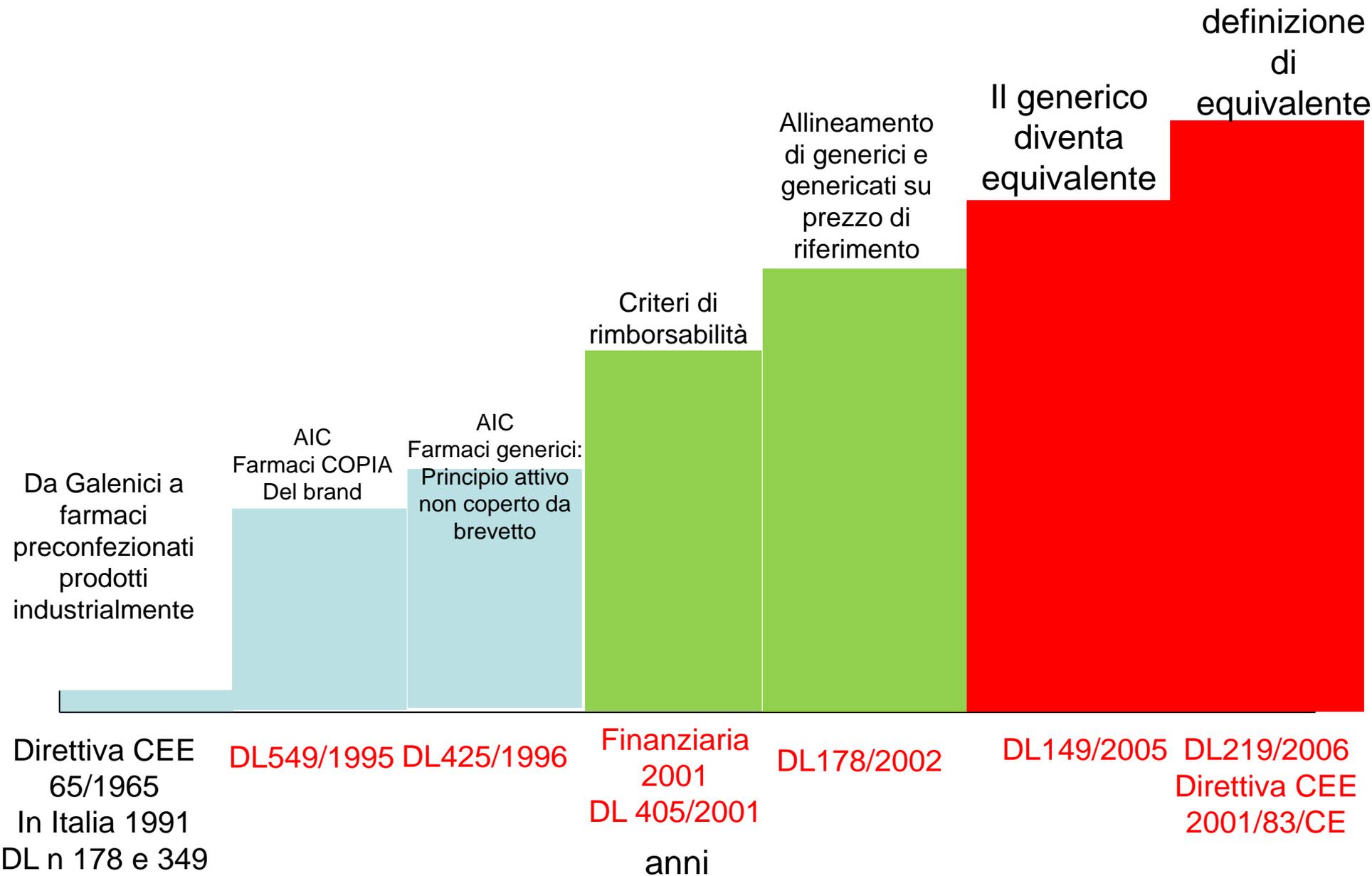
Simile al prodotto
naturale o di sintesi
a basso peso
molecolare
Standard di qualità

Farmaco biosimilare

Essenzialmente simile al prodotto biotecnologico di riferimento
Standard di qualità, sicurezza ed efficacia



La storia dei farmaci equivalenti (AIFA 2015)





Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Equivalenti Farmaceutici

Qualità, sicurezza ed efficacia

Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare un medicinale equivalente (generico)

DL 219/06



Storia del concetto di bioequivalenza

Nel 1970, negli USA incrementò drasticamente la prescrizione di formulazioni di digossina generica, e contemporaneamente una **variazione nel processo di produzione** di una Azienda in Gran Bretagna portò ad un **incremento** non intenzionale nella **biodisponibilità** di una formulazione di digossina (1,2).

Pertanto divenne chiaro che farmaci equivalenti (che contengono lo stesso principio alla stessa dose) possono non essere necessariamente bioequivalenti (3).

1. Lindenbaum J et al., *Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. N Engl J Med* 1971; 285: 1244–1347.
2. Schulz H-U, Steinijans VW. *Striving for standards in bioequivalence assessment: a review. Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 1991; 29: 293–298.
3. Skelly KP, Knapp G. *Biologic activity of digoxin tablets. J Am Med Ass* 1973; 224: 243.

Il Decreto Legislativo n. 219/06 stabilisce la definizione più recente di medicinale equivalente: “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. 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, in base alle informazioni supplementari fornite dal richiedente, differenze significative, né delle proprietà relative alla sicurezza, né di quelle relative all'efficacia”⁶.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

**DOSSIER
TECNICO
SEMPLIFICATO**

Bioequivalenza

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

COME VIENE AUTORIZZATO UN MEDICINALE EQUIVALENTE?

Una azienda che desidera ottenere una autorizzazione all'immissione in commercio di un equivalente (generico) può decidere: 1) di generare e far affidamento su propri dati regolatori per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di un medicinale, oppure 2) di "accedere" ai dati di sicurezza ed efficacia presentati all'Autorità Regulatoria in occasione della registrazione del medicinale di marca. Nel caso in cui l'azienda decida di avvalersi dei dati ottenuti per il medicinale di marca, come nel secondo caso, dovrà dimostrare che il suo prodotto generico è medicalmente equivalente al prodotto innovatore, presentando uno studio di "bioequivalenza" in cui siano dimostrati i risultati di equivalente "biodisponibilità" tra i due medicinali.

Studi di bioequivalenza

- Studi di bioequivalenza non obbligatori
(es.: soluzioni parenterali)
- Studi clinici sostituibili con **test di dissoluzione *in vitro***
[Biopharmaceutical Classification System]
(es.: antibiotico beta-lattamico orale → compressa, cessione standard, elevata solubilità e assorbimento intestinale, indice terapeutico elevato)
- Studi di bioequivalenza obbligatori [farmacocinetica clinica]
(es.: antiepilettico → basso indice terapeutico)
- Studi di farmacocinetica non sufficienti
[studi clinici di farmacodinamica o di efficacia]
(es.: agonista beta-2 → via inalatoria)

Different Omega-3 Formulations Yield to Diverse Clinical Response: A Case-Report

Luca Gallelli^{*,1}, Andzelika Michniewicz¹, Roberta Stefanelli¹, Roberto Cannataro², Paola Longo,¹ Mariarita Perri², Erika Cione² and Maria Cristina Caroleo²

¹Department of Health Science, University of Catanzaro and Operative Unit of Clinical Pharmacology and Pharmacovigilance, Azienda Ospedaliera Mater Domini, Catanzaro, Italy

²Department of Pharmacy, Nutrition and Health Sciences, University of Calabria, Italy

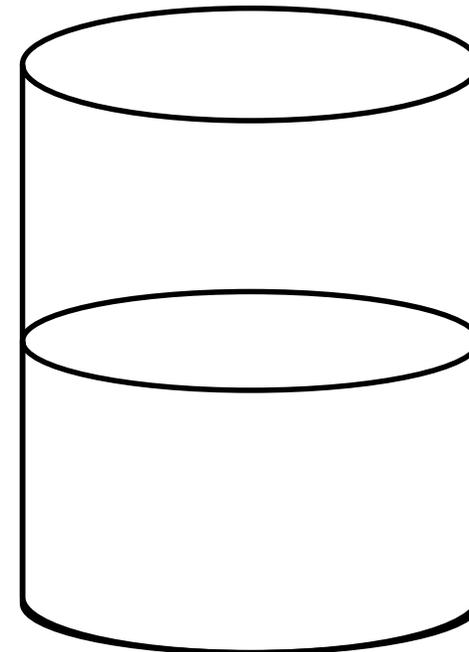
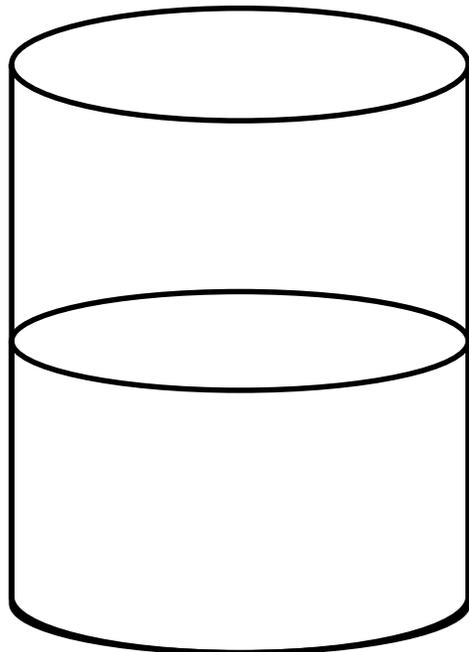


Luca Gallelli

B

E

Abstract: Treatment guidelines recommend omega-3 with Docosahexaenoic Acid (DHA) and Eicosapentaenoic Acid (EPA) content not above 85% in patients with high plasma levels of triglycerides. Since the different up to date formulation of omega-3 available in commerce must be similar to clinical efficacy and safety, herein, we report the case a 52-year-old woman who presented clinical inefficacy using Olevia[®] omega-3 treatment. Clinical evaluation excluded the presence of intestinal or systemic diseases able to reduce the drug absorption. Switching the therapy from (Olevia[®]) to an equivalent omega-3 formulation (Esapent[®]), we documented a decrease in her plasma triglycerides levels. In order to evaluate a possible difference between these formulations we performed a single blind *in vitro* dissolution test using three pills for each formulation of omega-3 (Olevia[®], Esapent[®] and another one chosen between the several formulations available in commerce: DOC Generic[®]) that revealed a significant difference (>20%) in the dissolution time of three different omega-3 commercially available drug formulation.



Tempo B/E
Delta 20%

Studi di bioequivalenza: classificazione

- Studi di bioequivalenza non obbligatori (soluzioni parenterali)
- Studi clinici sostituibili con test di dissoluzione *in vitro* [Biopharmaceutical Classification System] (es.: antibiotico beta-lattamico orale → compressa, cessione standard, elevata solubilità e assorbimento intestinale, indice terapeutico elevato)
- **Studi di bioequivalenza obbligatori sul paziente** [farmacocinetica clinica] (es.: antiepilettico → basso indice terapeutico)
- **Studi di farmacocinetica non sufficienti** [studi clinici di farmacodinamica o di efficacia] (es.: agonista beta-2 → via inalatoria)

B) Generazione di propri studi clinici di bioequivalenza

REGISTRAZIONE



FASE 1

Volontari sani :
sicurezza, effetti
biologici,
metabolismo,
farmacocinetica
minimo 12
Tra 18 e 55 anni

bioequivalenza sono studi clinici controllati (RCT), generalmente a dose singola. Con tale disegno vengono reclutati un numero adeguato di soggetti, che rappresentano un campione rappresentativo della popolazione di interesse, in cui vengono testate diverse formulazioni in periodi successivi.

Il farmaco è somministrato ad un minimo di 12 soggetti, di età compresa tra i 18 e i 55 anni; i rischi per i volontari sani siano contenuti e i rischi per i pazienti vengono condotti sui pazienti.

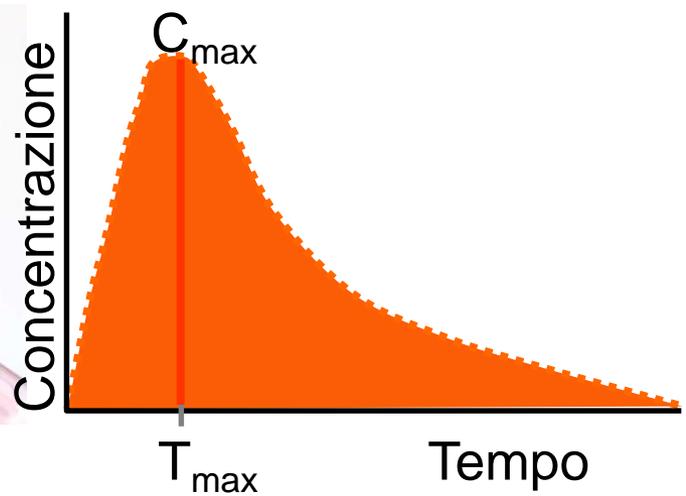
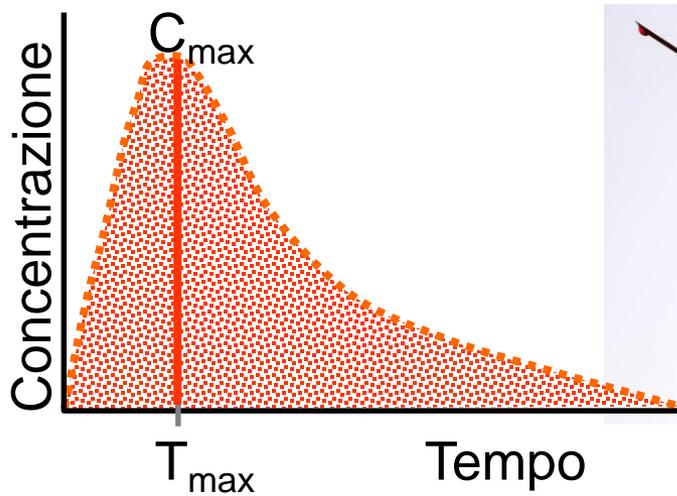
Studio Cross Over

CERCASI
VOLONTARI

Gruppo A
Brand



Gruppo B
Equivalente



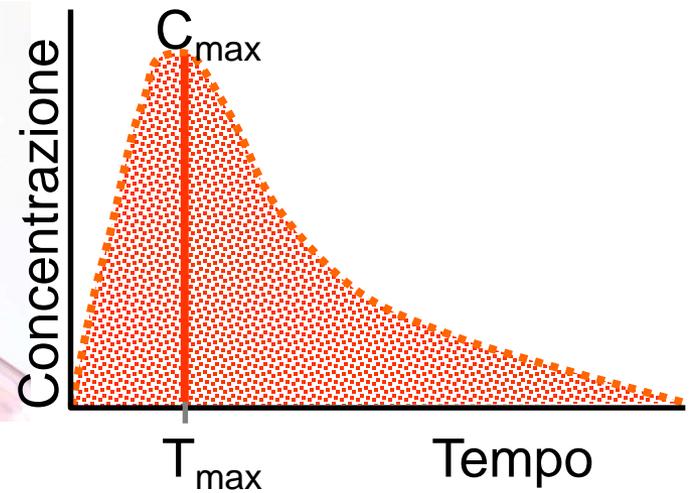
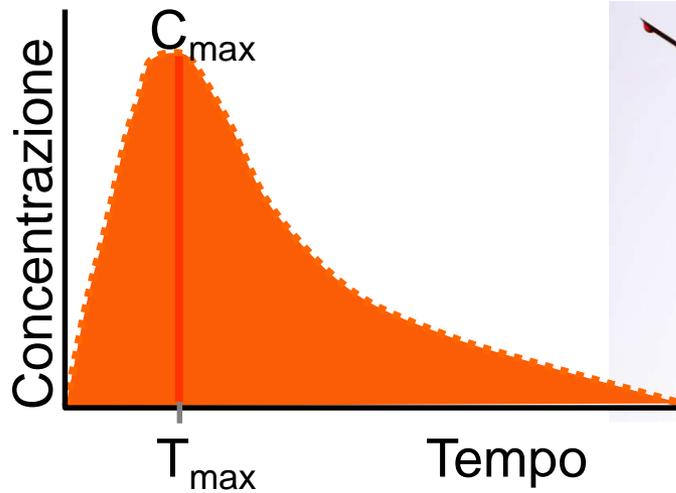
Studio Cross Over

Wash-out

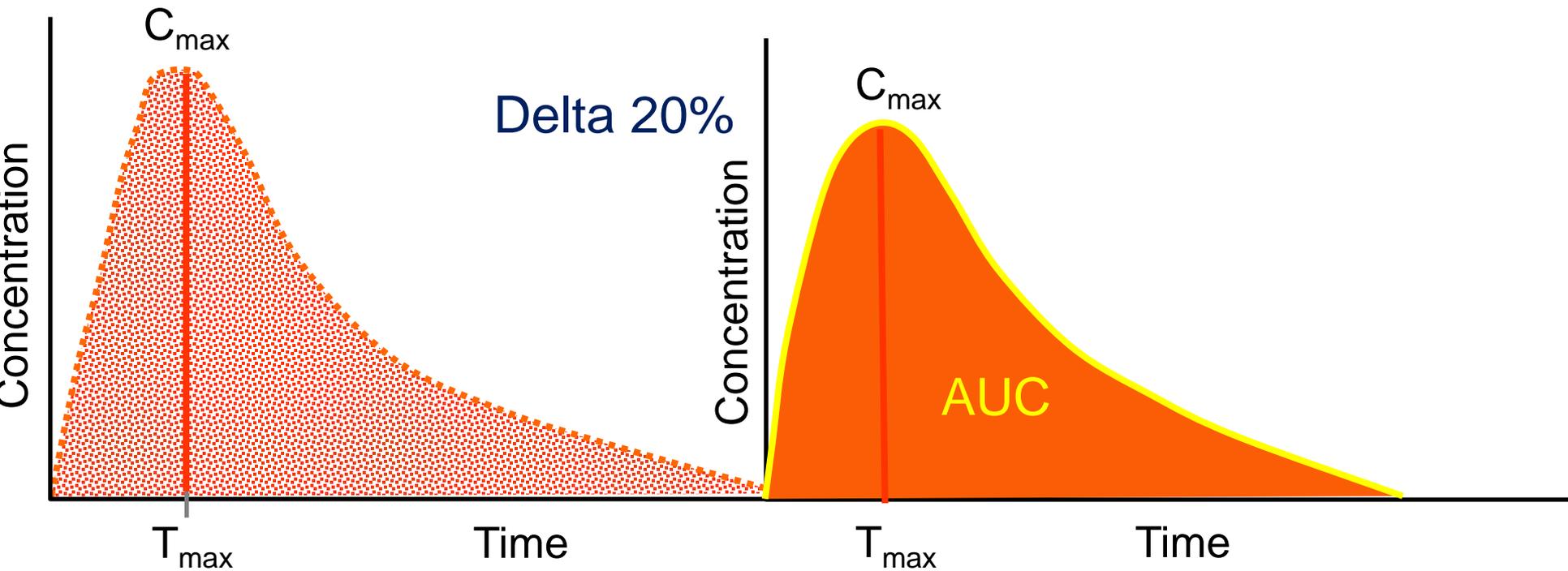
Gruppo A
Equivalente



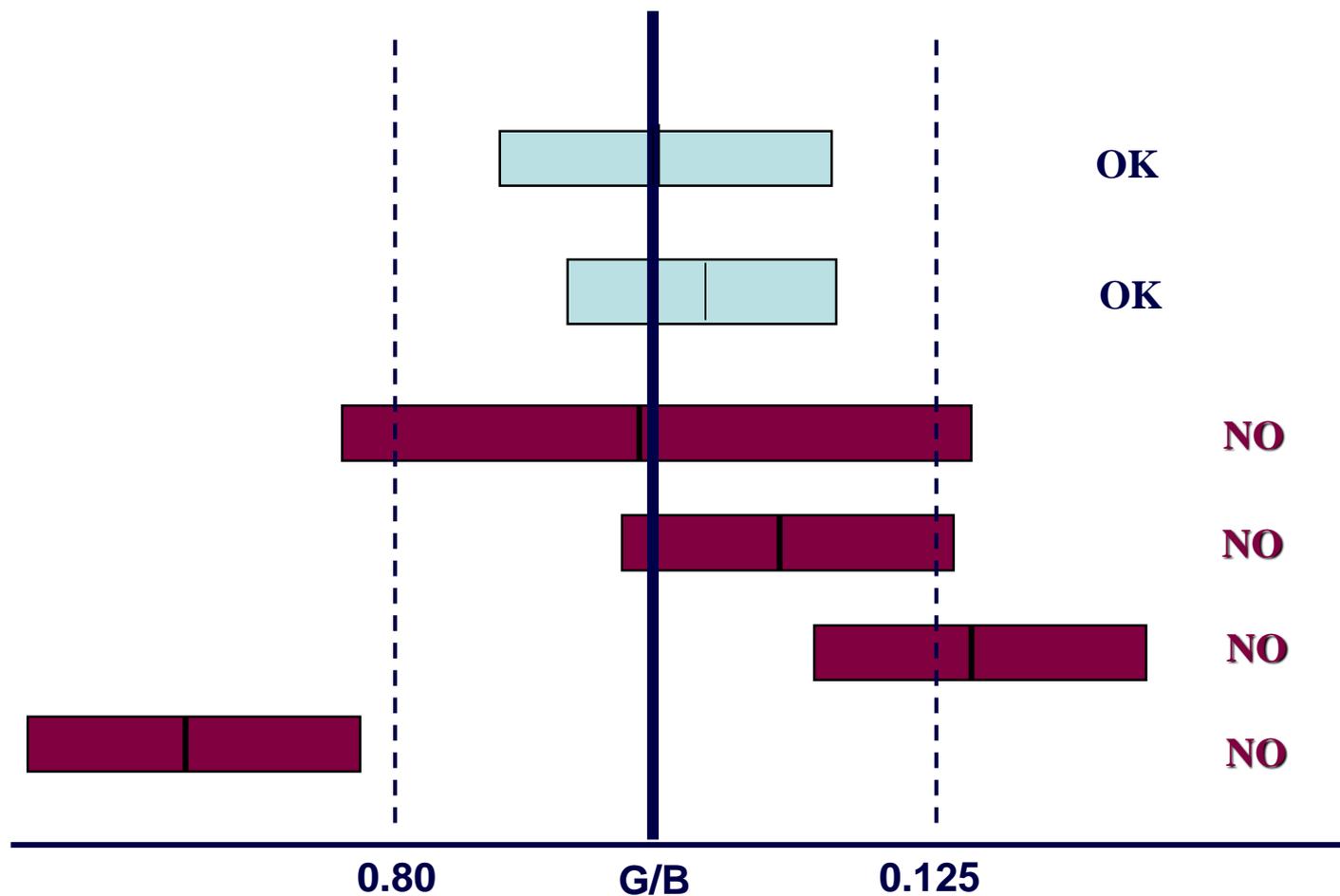
Gruppo B
Brand



B) Studi di farmacocinetica



Possibili risultati test bioequivalenza (con 90%CI)



Il Farmaco Generico sarà considerato equivalente al Brand se l'Intervallo di confidenza al 90% del rapporto delle AUC Medie e delle C Max medie è compreso tra 0,8 e 1,25 cioè tra 80 e 125%

The FDA's Generic-Drug Approval Process: Similarities to and Differences From Brand-Name Drugs

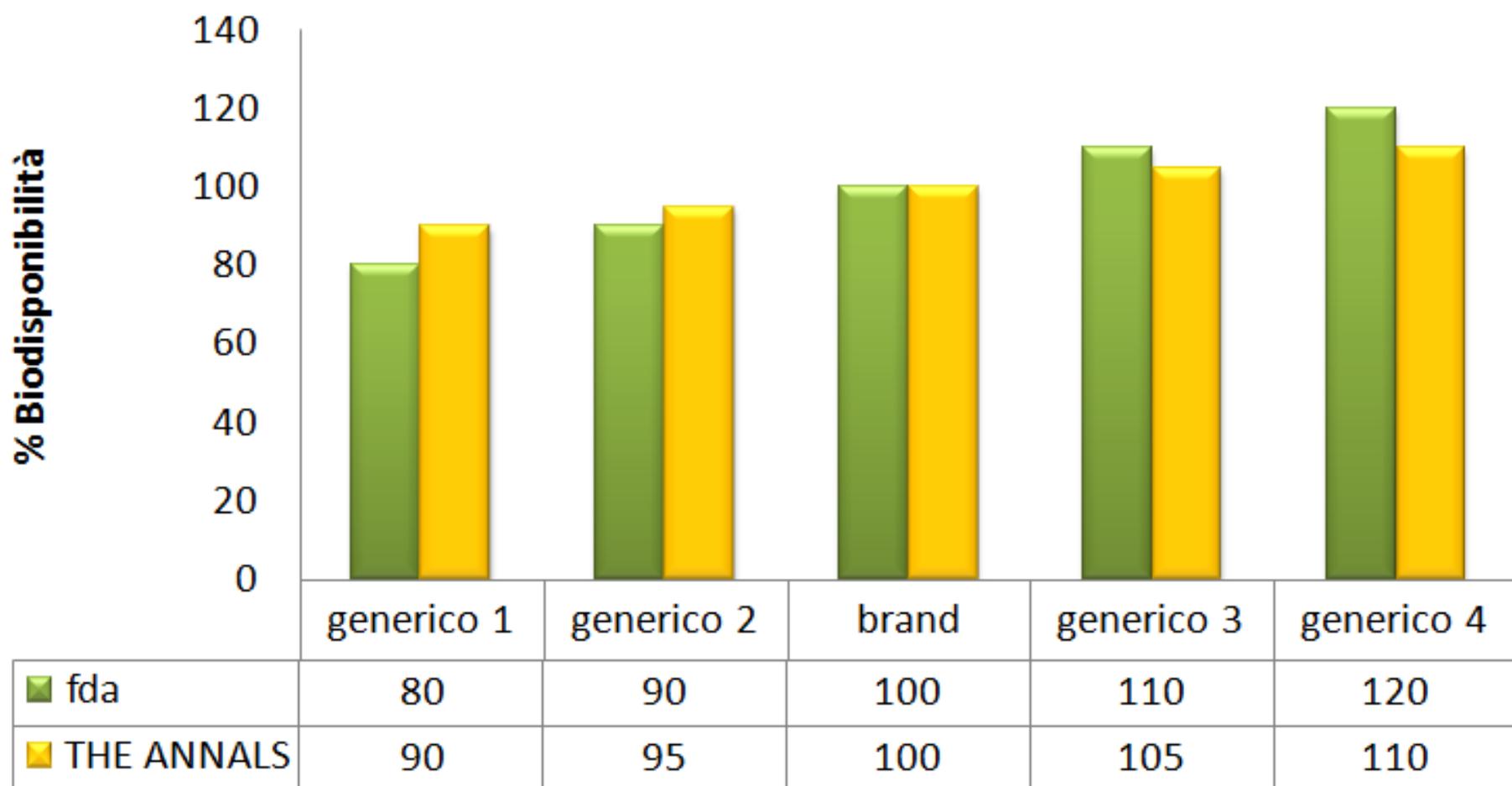
Costas H. Kefalas, MD, FACC, FASGE, AGAF^{1,2}, Arthur A. Ciociola, PhD³ and the FDA-Related Matters Committee of the American College of Gastroenterology⁴

Am J Gastroenterol 2011;106:1018–1021; doi:10.1038/ajg.2011.29

Bioequivalence studies must show that the generic drug has a pharmacokinetic profile similar to that of the brand-name drug. For FDA approval, a generic-drug manufacturer must show that the 90% confidence intervals for the ratio of the mean response of the AUC and Cmax of its product are within 80–125% of those of the brand-name drug, with a significance level of $P < 0.05$. It is important to note that the confidence intervals for generic drugs can be as low as 80% and as high as 125% of those for the brand-name drugs, with regard to the rate and overall exposure of the drug in humans. For most

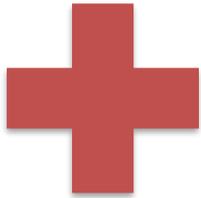
Per i prodotti **a rilascio modificato**, oltre allo studio in dose singola, che potrà essere allargato per valutare l'eventuale influenza del cibo, può essere necessario effettuare uno studio in dose ripetuta fino al raggiungimento dello stato stazionario; anche in tal caso si dovranno misurare i livelli ematici o plasmatici o urinari del prodotto immodificato e degli eventuali metaboliti attivi.

Differenza in Biosponibilità



**Equivalenza
farmaceutica:**

stessa quantità dello
stesso principio
attivo nel medesimo
dosaggio.



**Simile
Bioequivalenza**



**Equivalenza
terapeutica:**

uguale principio attivo,
uguale efficacia e sicurezza



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

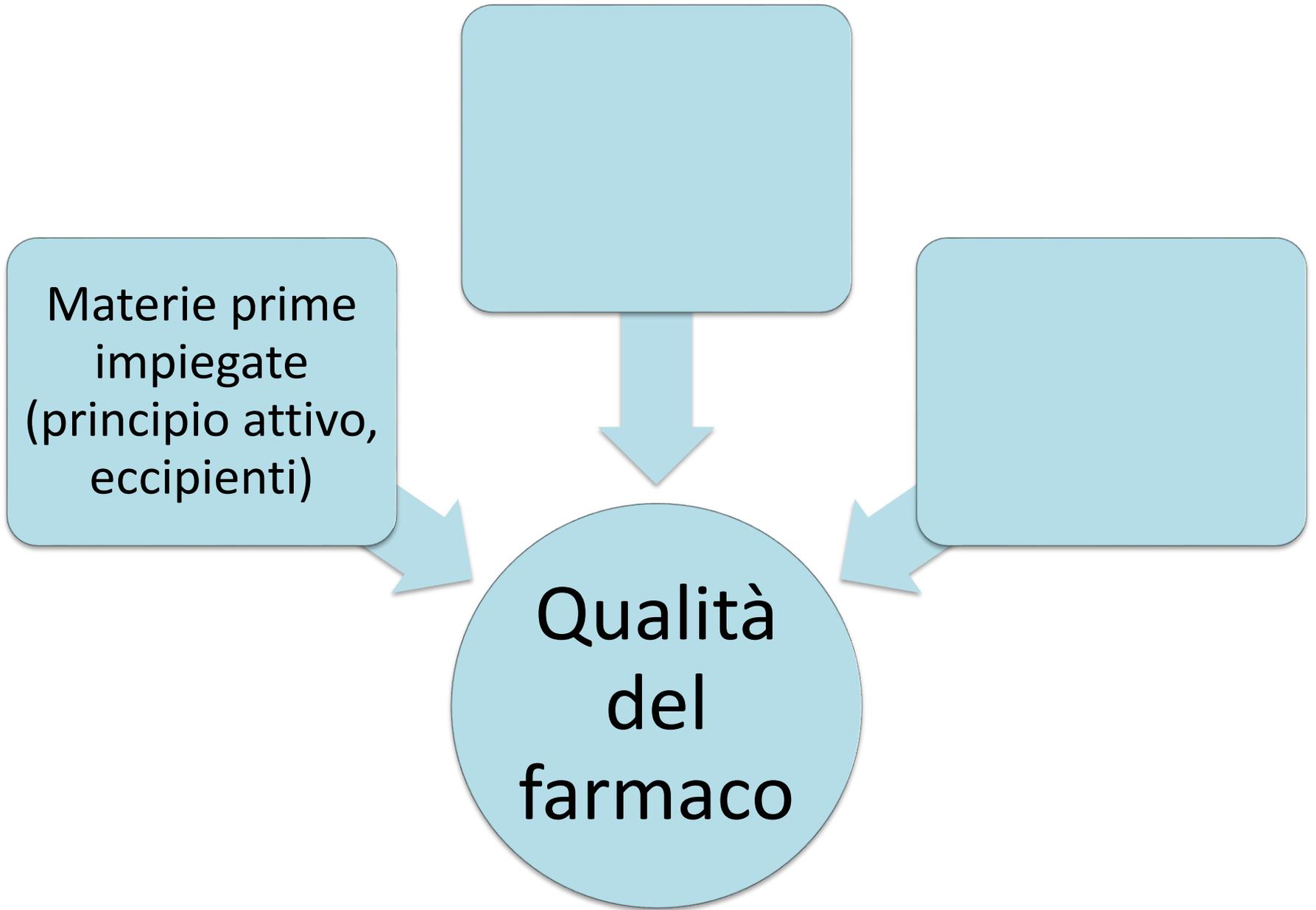
**DOSSIER
TECNICO
SEMPLIFICATO**

Bioequivalenza
Qualità

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

La qualità dei medicinali equivalenti

La qualità dei medicinali equivalenti viene verificata adottando gli stessi criteri di valutazione utilizzati per il medicinale di riferimento. Tale verifica viene condotta su due piani distinti: da una parte attraverso l'ispezione alle officine di produzione dei principi attivi e del medicinale finito per valutarne la conformità alle Good Manufacturing Practices¹, dall'altra mediante l'attento controllo della documentazione presentata nel dossier di registrazione.





Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

Le GMP prevedono controlli:

- sulle materie prime impiegate nella produzione, quali la concentrazione, la purezza e la stabilità del principio attivo e degli eccipienti presenti nel medicinale. Per esempio, è stabilito che il contenuto di principio attivo in un medicinale, rispetto al dichiarato, può oscillare da un minimo del **95% ad un massimo del 105%**: ciò vuol dire che il lotto viene respinto e non può essere commercializzato se durante i controlli analitici obbligatori, che precedono la distribuzione del medicinale sul mercato, si riscontra un contenuto di principio attivo inferiore al 95% o superiore al 105% rispetto a quello stabilito. Quanto sopra è applicabile a tutti i medicinali, indipendentemente che si tratti di medicinali equivalenti o medicinali di marca;

- durante tutte le fasi della produzione del prodotto finito, inclusa quella di confezionamento.

Safety and efficacy of generic drugs respect to brand formulation: Brief review and case series presentation

Luca Gallelli¹, Caterina Palleria¹, Antonio De Vuono², Laura Mumoli¹, Piero Vasapollo², Brunella Piro³, Emilio Russo¹

Difference in excipients

Previous study suggested that a possible explanation in clinical difference between brand formulation and a generic one might be represented by the difference in excipients.^[33]

In Italy, the actual law (Legislative Decree 219/2006 in G.U. n. 142 of 21.06.2006) does not consider as relevant for drug response the differences in excipients.

In fact, the presence of excipients that could influence “gastrointestinal transit (e.g., sorbitol, mannitol, etc.), absorption (e.g., surfactants or excipients that may affect transport proteins), *in vivo* solubility (e.g., co-solvents) or *in vivo* stability of the active substance” is also indicated in the EMA guideline for bioequivalence.^[34]



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

CHE COSA SONO GLI ECCIPIENTI E COME MAI POSSONO ESSERE DIVERSI NELLA FORMULAZIONE DEI MEDICINALI EQUIVALENTI?

La normativa prevede che un medicinale equivalente possa contenere eccipienti diversi da quelli del medicinale “di marca”.

Gli eccipienti sono sostanze inerti e non hanno proprietà terapeutiche, la loro funzione è quella di rendere somministrabile un principio attivo, la componente del medicinale che svolge azione terapeutica.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

Foglio illustrativo seguendo quanto previsto dalla linea guida europea in relazione al paragrafo “Avvertenze speciali”: *Informazioni importanti su alcuni eccipienti del medicinale X*. Tale indispensabile informazione consente sia al medico che al paziente di fare ricorso all’impiego del medicinale equivalente con consapevolezza e tranquillità.

Recognizing Severe Adverse Drug Reactions: Two Case Reports After Switching Therapies to the Same Generic Company

Luca Gallelli^{*1}, Giuseppe Gallelli², Giuseppe Codamo², Angela Argentieri², Andzelika Michniewicz¹, Antonio Siniscalchi³, Roberta Stefanelli¹, Erika Cione⁴, Maria C. Caroleo⁴, Paola Longo¹ and Giovambattista De Sarro¹

Case 1

A 35-year-old woman, otherwise in good health, was given a 3-month course of 30 mg/day lansoprazole (lansox[®]) 30 mg for gastritis not responsive to histamine antagonists.

History revealed that she was polysensitized to pollen, graminaceae, parietaria, birch, olive and amoxicillin.

Two months later, the patient ran out again of medication and went to the pharmacy to buy a new package. The pharmacist informed her that for the generic formulation of lansoprazole no extra fee was necessary. She chose the generic formulation (lansoprazole [redacted]), but 3 hours after the first administration, she was admitted to the Emergency Room due to the development of urticarial pruritus. Clinical

Case 2

A 55-year-old man, with history of allergic asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in treatment with omalizumab tiotropium, deflazacort and budesonide+formoterol fumarate came to our observation in emergency department for cough and dyspnea.

History revealed an allergy to pollen and graminaceae but excluded a recent contact with these allergens. Moreover, the patient referred that the day before he started levofloxacin [redacted] 500 mg[®], 1 tablet and ½ daily due to an

In conclusion, we suggest that pharmacists as well as physicians be careful in giving advice in changing the drug to everyone without considering the personal clinical history of each one. It is worth to note that difference in excipients could play a role in the development of ADRs. Indeed, applied personalized medicine will provide a better therapy avoiding ADRs.

Eccipienti e Informazioni per il Foglio Illustrativo

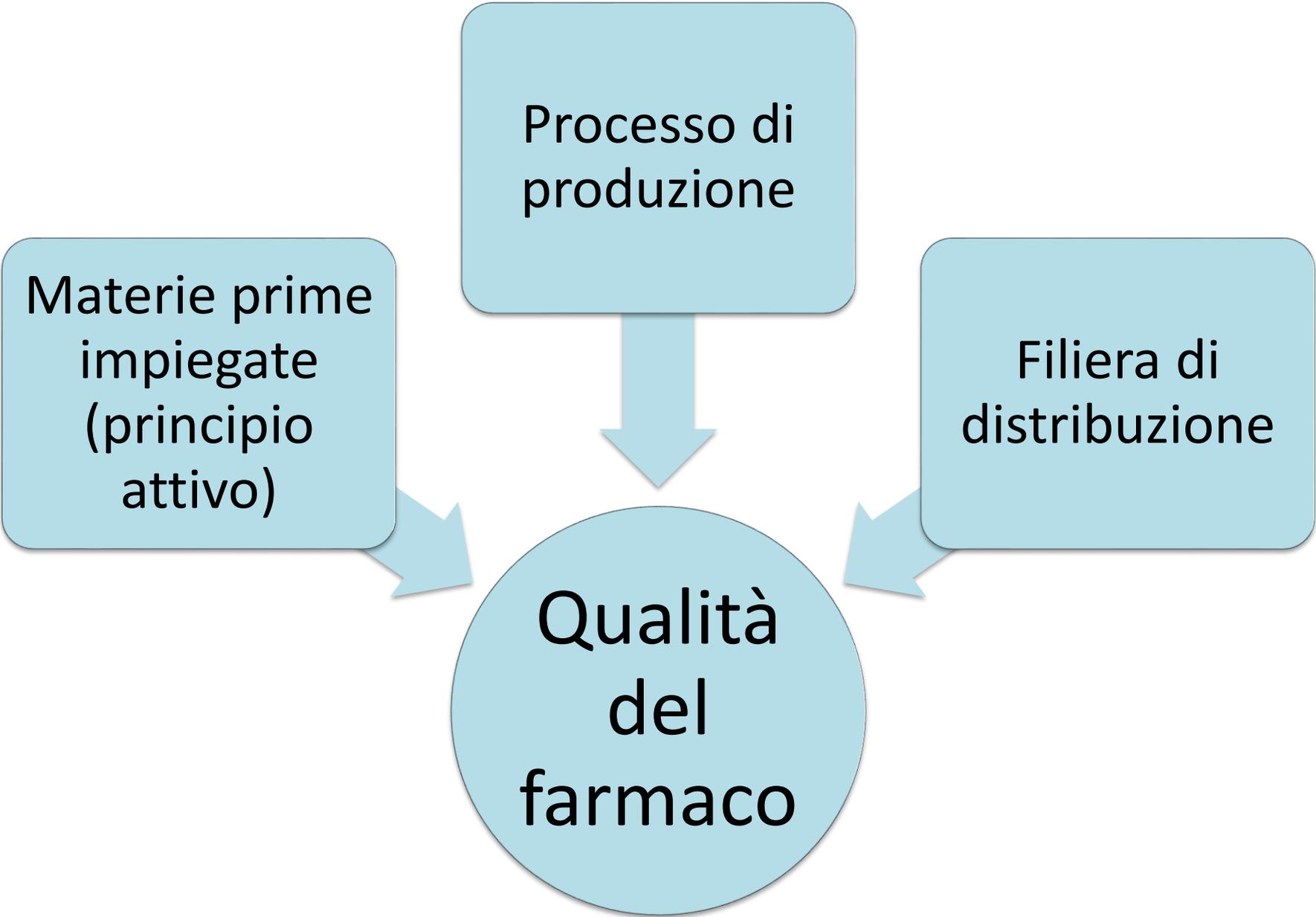
Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
Aprotinina		Topica	Zero	Può causare ipersensibilità o gravi reazioni allergiche.	La via topica in questo caso si riferisce ai siti attraverso i quali è possibile l'accesso alla circolazione sanguigna (ad. es. ferite, cavità del corpo etc.).
Olio di arachidi raffinato		Tutte	Zero	<Medicinale> contiene olio di arachidi. Se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.	L'olio di arachidi raffinato può contenere proteine dell'arachide. La monografia della Farmacopea Europea non prevede un saggio per le proteine residue. RCP: controindicazione.
Aspartame (E 951)	09/10/2017	Orale	Zero	Questo medicinale contiene x mg di aspartame per <dose> equivalente a x mg/<peso><volume>. Aspartame e' una fonte di fenilalanina. Può esserle dannosa se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.	Aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi. Informazione da considerare nel RCP: Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.
Coloranti azoici Per esempio: Tartrazina (E 102) Giallo tramonto FCF (E 110) Azorubina, carmoisina (E 122) Amaranto (E 123) Ponceau 4R, Rosso cocciniglia A (E 124) Nero Brillante BN, Nero PN (E 151)		Orale	Zero	Può causare reazioni allergiche.	
Balsamo del Perù		Topica	Zero	Può causare reazioni sulla pelle.	
Benzalconio cloruro	09/10/2017	Tutte	Zero	Questo medicinale contiene x mg di benzalconio cloruro per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>.	

Processo di
produzione

Materie prime
impiegate
(principio
attivo)

Filiera di
distribuzione

Qualità
del
farmaco





Ingredienti
 • *Materie prime*
 • *Componenti*

Test di qualità

Produzione:
 • *Metodo*
 • *Uniformità*
 • *Controllo*

Prodotto finito

Test di rilascio

Rilascio finale

Confezionamento

Rilascio Locale



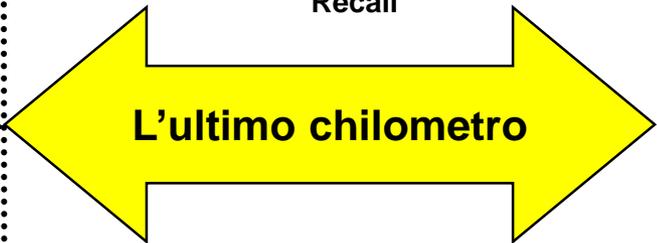
Distribuzione Conservazione

Riconfezionamenti

Notifica all'AIFA Recall

Contact Us

Reclami





Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

**DOSSIER
TECNICO
SEMPLIFICATO**

Bioequivalenza
Qualità

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

- Il titolare deve assicurare che le materie prime ed il prodotto finito soddisfino le specifiche della Farmacopea Europea.
- Il titolare deve dimostrare che il medicinale equivalente abbia un profilo di impurezze confrontabile a quello del medicinale di riferimento e che quindi non siano necessari nuovi studi di sicurezza.
- Il titolare deve dimostrare che il medicinale mantenga le caratteristiche di stabilità per il periodo di validità indicato in etichetta. Deve inoltre dimostrare che il contenitore ed il sistema di chiusura non interagiscano con il medicinale. I titolari di medicinali sterili devono presentare dati di sterilità che dimostrino l'integrità microbiologica dei prodotti.

Bioequivalenza EXTRA UE

In caso di procedura registrativa nazionale, qualora lo studio di bioequivalenza sia condotto in tutto o in parte al di fuori della UE, in aggiunta a quanto previsto dal codice comunitario, occorre una verbale ispettivo di un Paese EU attestante la **conformità della sperimentazione alle GCP (buone pratiche cliniche) e GLP (Buone pratiche di laboratorio)** di riferimento.

Linee guida EMA

Nota AIFA 4.08.2006



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

**DOSSIER
TECNICO
SEMPLIFICATO**

Bioequivalenza
Qualità
Costo

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

La procedura prevede che la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell' AIFA esprima un parere sulla **domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)** e che l'AIFA, in caso di parere favorevole della CTS, emani successivamente uno specifico provvedimento di AIC. Nel caso di offerta, da parte del produttore, di un medicinale generico con un **prezzo di vendita inferiore di almeno il 20%** di un corrispondente medicinale di riferimento con uguale dosaggio e via di somministrazione, classificato nelle classi A e H, il medicinale generico verrà posto nelle medesima classe di rimborsabilità del medicinale di riferimento..

Tabella 1.7.2. Principi attivi di fascia A e H che perderanno la copertura brevettuale e per i quali si prevede la commercializzazione di medicinali equivalenti nel corso del 2016

Principio attivo	Data possibile inizio della commercializzazione	Classe di rimborsabilità	Riduzione prezzo
<i>Principi attivi o nuove confezioni che hanno perso la copertura brevettuale prima dell' 1/12/2015</i>			
Rasagilina tartrato	22/04/2016	A	48%
Aripiprazolo	19/01/2016	A	70%
Brinzolamide	29/10/2015	A	45%
Levodopa/carbidopa/entacapone	15/04/2016	A	47,5%
Perindopril+indapamide 30 cpr 8 mg/2.5 mg	15/03/2016	A	30%
Zofenopril e idroclorotiazide	15/09/2015	A	33%
Principio attivo	Data di scadenza brevettuale	Classe di rimborsabilità	Riduzione prezzo
<i>Principi attivi che perderanno la copertura brevettuale tra il 1/12/2015 e il 1/12/2016</i>			
Linezolid	15/03/2016	A	47,5%
Eletriptan	15/03/2016	A	47,5%
Frovatriptan	15/12/2015	A	45%

Principio attivo	Confezione di riferimento	Farmaco	Ditta	Prezzo riferimento SSN	Prezzo Pubblico 19 aprile 2017	Differenza
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	ANTRA	ASTRAZENECA S.P.A.	3,09	4,54	1,45
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	LOSEC	ASTRAZENECA AB	3,09	4,54	1,45
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	MEPRAL	BRACCO S.P.A.	3,09	4,61	1,52
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZEN	ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO MALESCI S.P.A.	3,09	3,54	0,45
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO ALTER	LABORATORI ALTER S.R.L.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO ANGENERICO	ANGELINI S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO DOC GENERICI	DOC GENERICI S.R.L.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO EUROGENERICI	EG S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO GP	GERMED PHARMA S.R.L.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO HEXAL A/S	HEXAL A/S	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO MYLAN	MYLAN S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO PENSA	PENSA PHARMA S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO PENSA	PENSA PHARMA S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO RANBAXY ITALIA	RANBAXY ITALIA S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO SANDOZ GMBH	SANDOZ GMBH	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO TEVA	TEVA ITALIA S.R.L.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO ZENTIVA ITALIA	ZENTIVA ITALIA S.R.L.	3,09	3,09	0,00

Il FARMACO meno costoso fissa il prezzo rimborsato dal SSN

Chi controlla ???

- a) AIFA
- b) Servizi farmaceutici delle A.USL
- c) Servizi farmaceutici Regione
- d) Guardia di Finanza
- e) **Istituto superiore di sanità**

- a) E' necessario sottolineare (fonte AIFA), che è stato approvato il programma per il controllo dei lotti dei generici prelevati a campione dai NAS ed analizzati dai laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità e che i farmaci generici sono registrati per la stragrande maggioranza con procedura di mutuo riconoscimento.
- b) Ciò significa che lo stesso generico-equivalente è presente, poichè registrato sulla base dello stesso Dossier di bioequivalenza, in tutti i Paesi europei.
- c) Appare dunque importante ricordare che qualora un medico di MG rilevi la mancanza di effetto di un medicinale è tenuto a trasmettere l'informazione all'ufficio di Farmacovigilanza della propria AUSL .

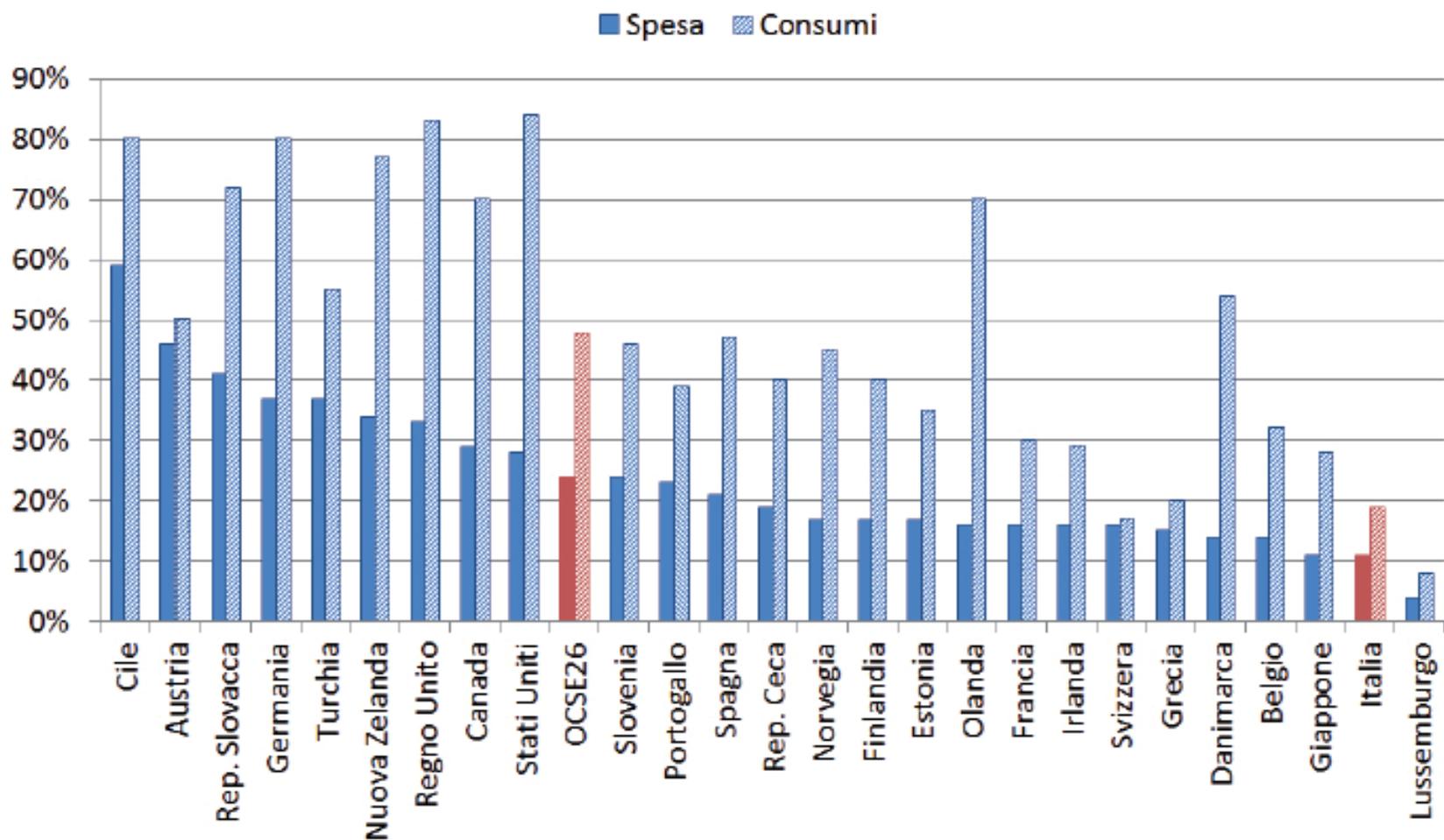
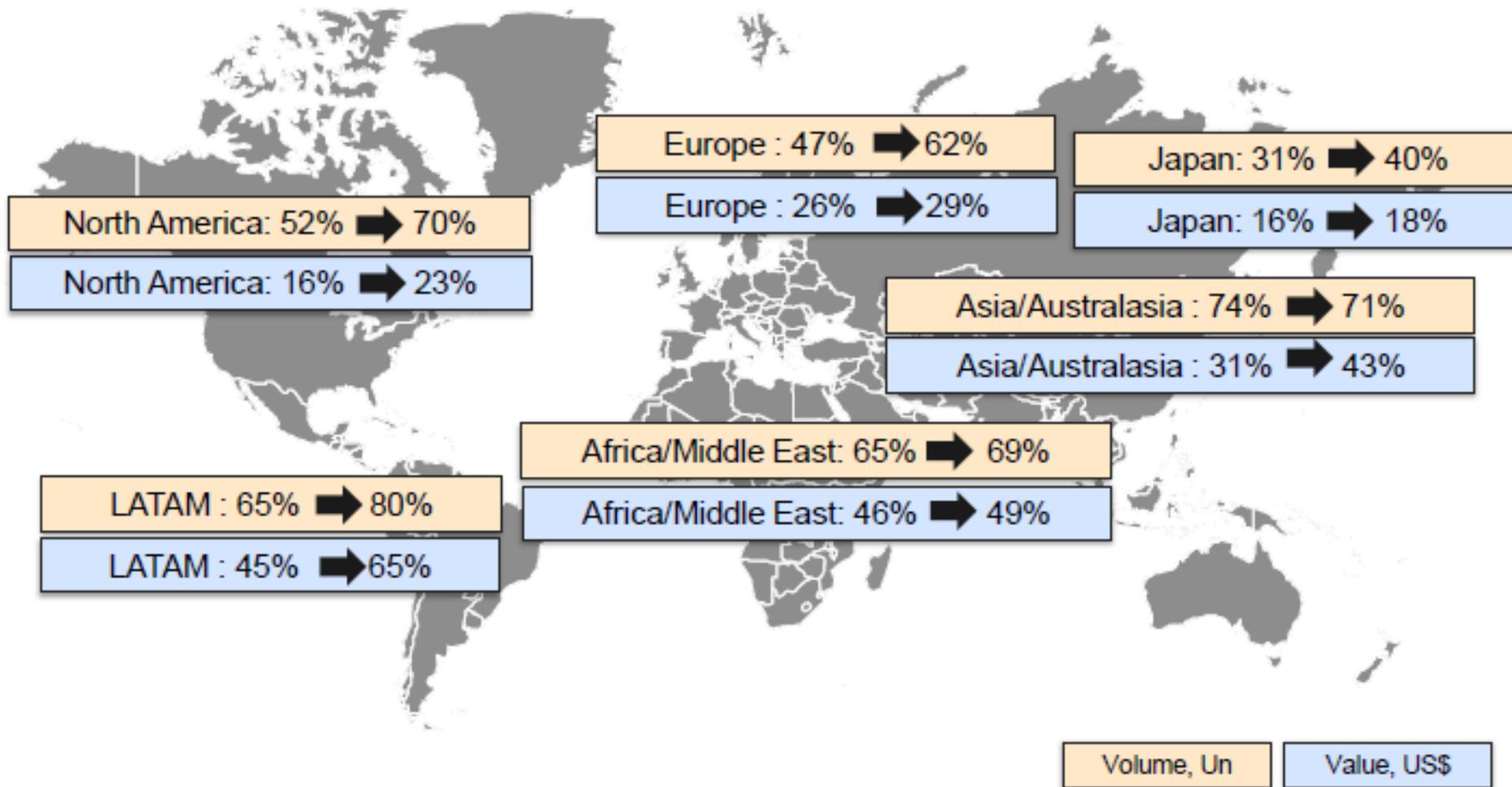
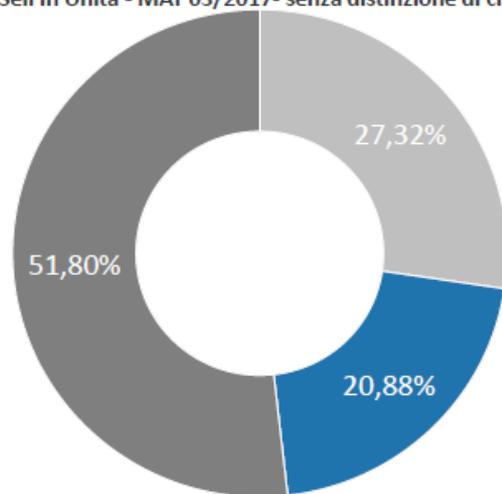


Figura 1. Percentuale di spesa e consumi dei farmaci equivalenti nei paesi dell'OCSE (anno 2013 o più recente)³

GENERIC MARKET SHARE (US\$, Units) 2006 VS. 2016

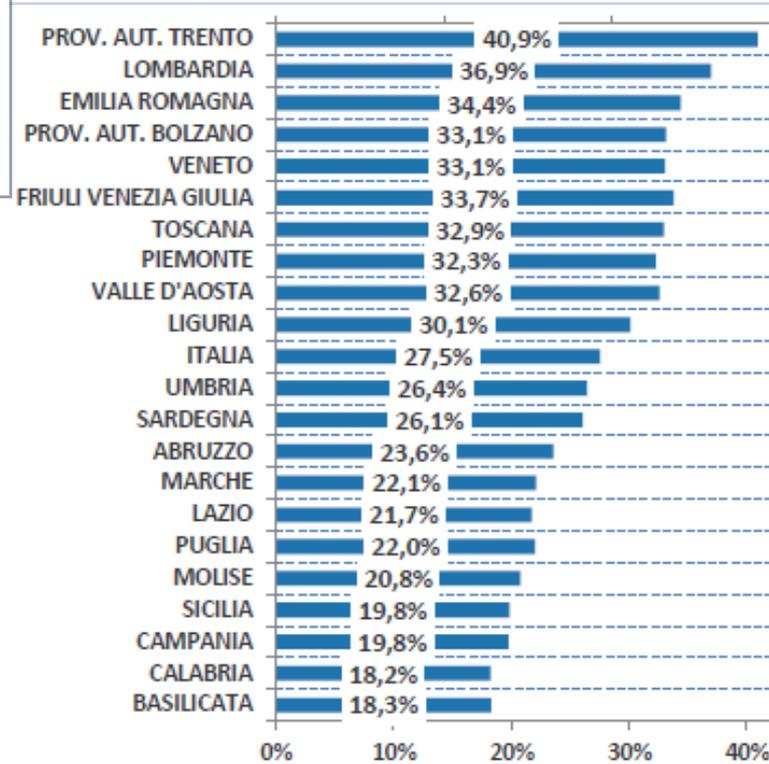
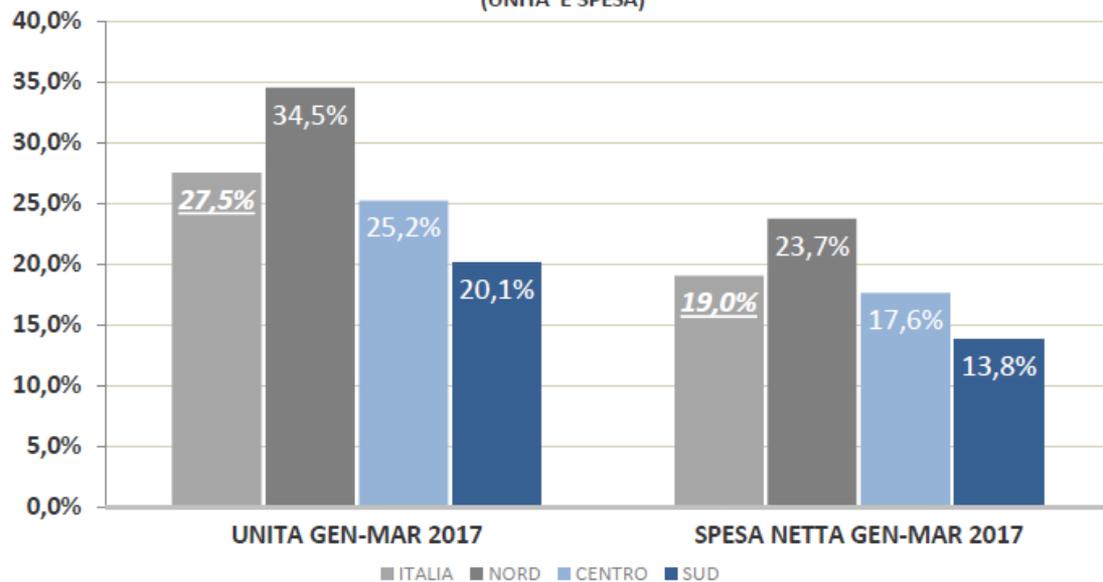


LA SEGMENTAZIONE DEL MERCATO A VOLUMI
 Confezioni / Totale Mercato
 (Sell In Unità - MAT 03/2017- senza distinzione di classi)



■ FARMACI PROTETTI ■ GENERICI (Equivalenti) ■ BRAND (a brevetto scaduto)

UTILIZZO REGIONALE DEI FARMACI GENERICI
 (UNITA' E SPESA)



Biologico e biologico

I farmaci biologici possono avere diversi gradi di complessità sia dal punto di vista molecolare che farmacologico



Biosimilars in the EU

Information guide for healthcare professionals

Prepared jointly by the European Medicines Agency
and the European Commission

Un biosimilare, è una medicina biologica molto simile a un'altra medicina biologica già approvata nell'Unione europea .

Table 2. Classes of biological medicines for which a biosimilar is currently approved in the EU

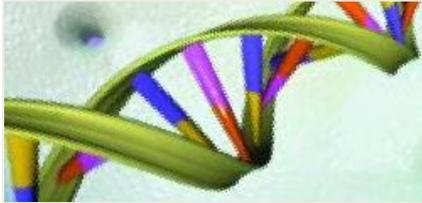
Classes of biological medicines	Biosimilar approved in the EU (as at March 2017)
Polysaccharides	
Low-molecular weight heparins	▶ Enoxaparin sodium
Proteins	
Growth factors	▶ Epoetin ▶ Filgrastim
Hormones	▶ Follitropin alfa ▶ Insulin glargine ▶ Somatropin (growth hormone) ▶ Teriparatide
Fusion proteins	▶ Etanercept
Monoclonal antibodies	▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab

Produzione di proteine terapeutiche

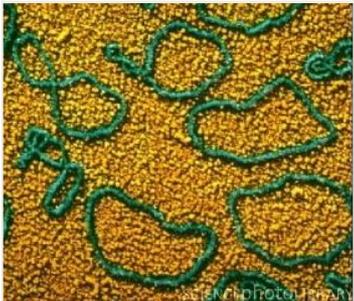
Processi diversi danno luogo a prodotti non identici tra loro

INIZIO

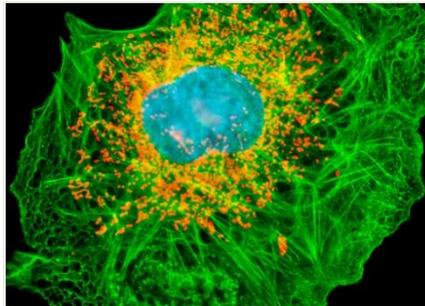
**La scelta della
sequenza genica**



**La scelta del
vettore**



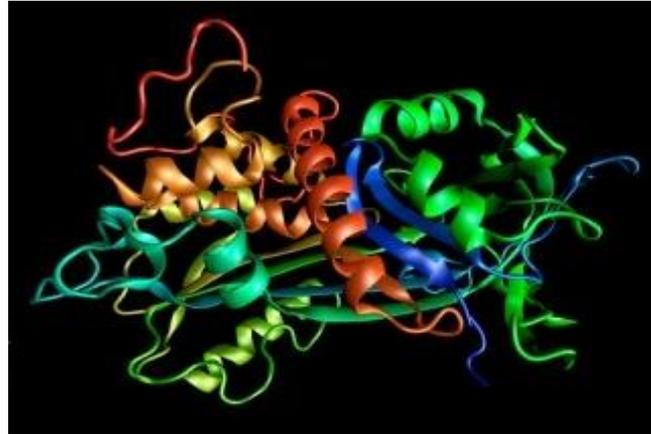
**La scelta
dell'organismo
per la produzione**



**La scelta delle
condizioni di
fermentazione**



**Il prodotto finale è il
risultato di numerose scelte**



**La scelta del
downstream
processing**



Cos'è un biosimilare?



**Secondo concept paper AIFA sui farmaci biosimilari
(15/06/2016)**

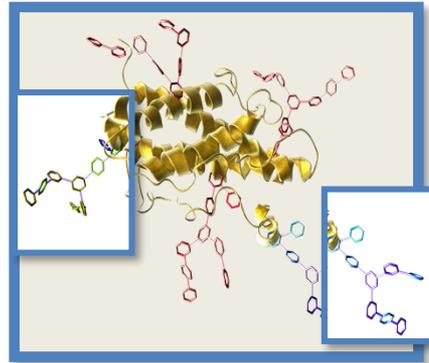
Il processo di produzione di tali farmaci (biologici) è talmente caratterizzante che si può affermare che “il prodotto è il processo di produzione**”**

Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante processi produttivi differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia

Il processo determina il prodotto

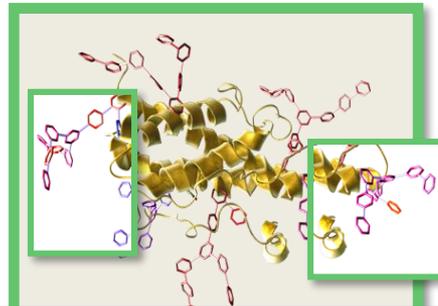
Biologico di riferimento

Processo A



Biosimilare

Processo B



È impossibile creare la copia identica di un biologico⁸

Differenze potenziali⁸

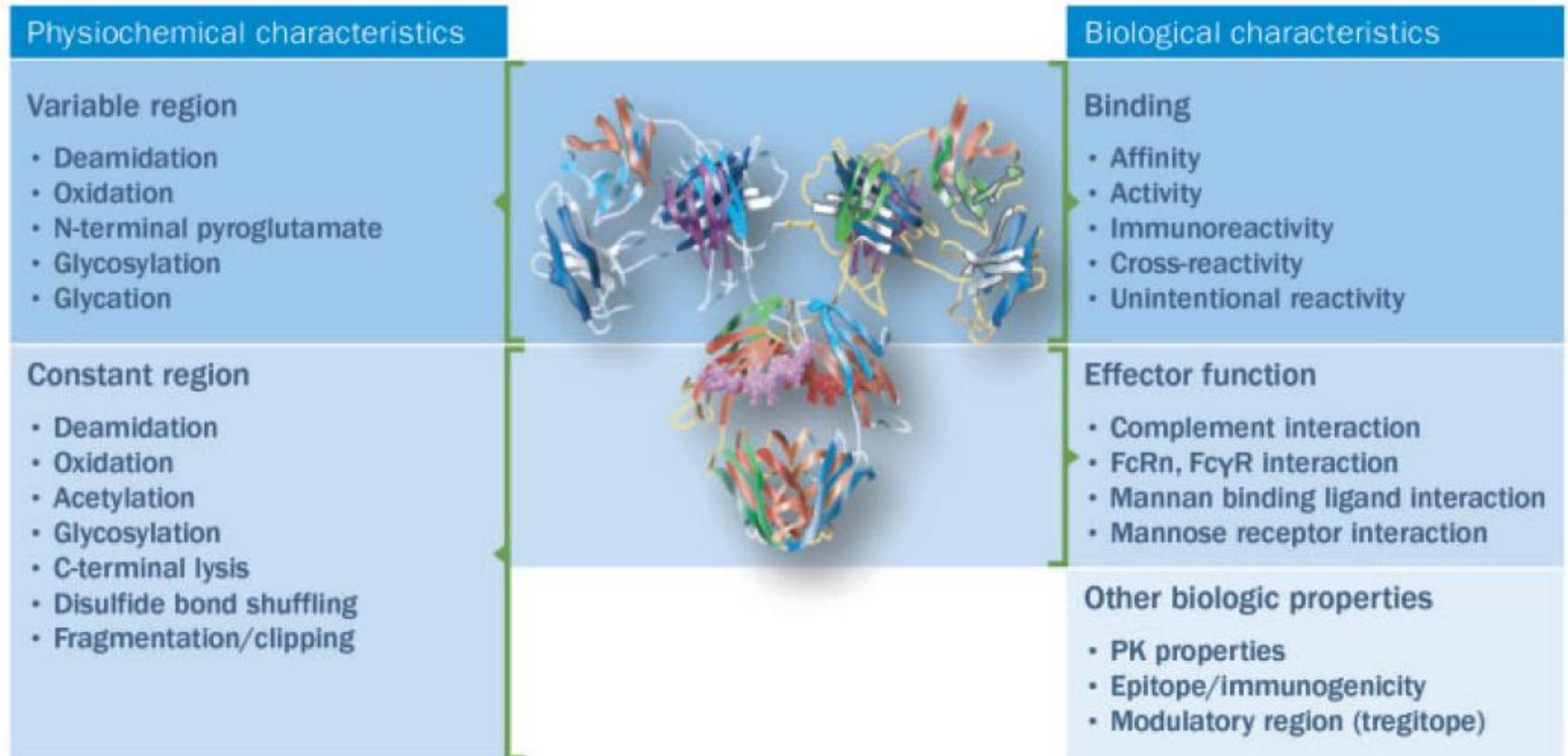
- Struttura primaria
- Modificazioni post-traduzionali (es. glicosilazione)
- Ripiegamenti (tridimensionalità)
- Composizione, eterogeneità, contaminanti

Conseguenze cliniche potenziali^{8,9}

- Sicurezza/efficacia
- PK e PD
- Immunogenicità

A differenza dei farmaci tradizionali ottenuti per sintesi chimica, la struttura molecolare dei farmaci biologici è strettamente dipendente dal processo di produzione che può durare mesi e che comprende tappe complesse

Key steps in the analytical exercise to establish biosimilarity



Fc γ R: Fc (gamma) receptor; FcRn: neonatal Fc (fragment crystallizable) receptor;

Conseguenze delle modificazioni post-traduzionali

CONIUGAZIONE LIPIDICA

- **Legame di acidi grassi alla struttura proteica**
- Possibili effetti su:
 - Ancoraggio alle membrane cellulari

FOSFORILAZIONE

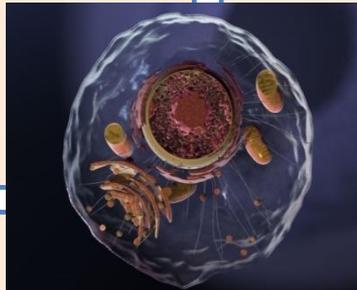
- **Legame di gruppi fosfato ($-\text{PO}_{3/4}$)**
- Possibili effetti su:
 - Attività della proteina

GLICOSILAZIONE

- **Legame di glucidi alla struttura proteica**
- Possibili effetti su:
 - Struttura proteica, stabilità
 - Attività biologica
 - *Binding e Signalling*
 - Emivita ed eliminazione
 - Immunogenicità

CLIVAGGIO

- **Idrolisi della catena proteica in polipeptidi più piccoli o aminoacidi**
- Può avere effetti su:
 - Struttura della proteina
 - Attività della proteina



Biosimilars in the EU

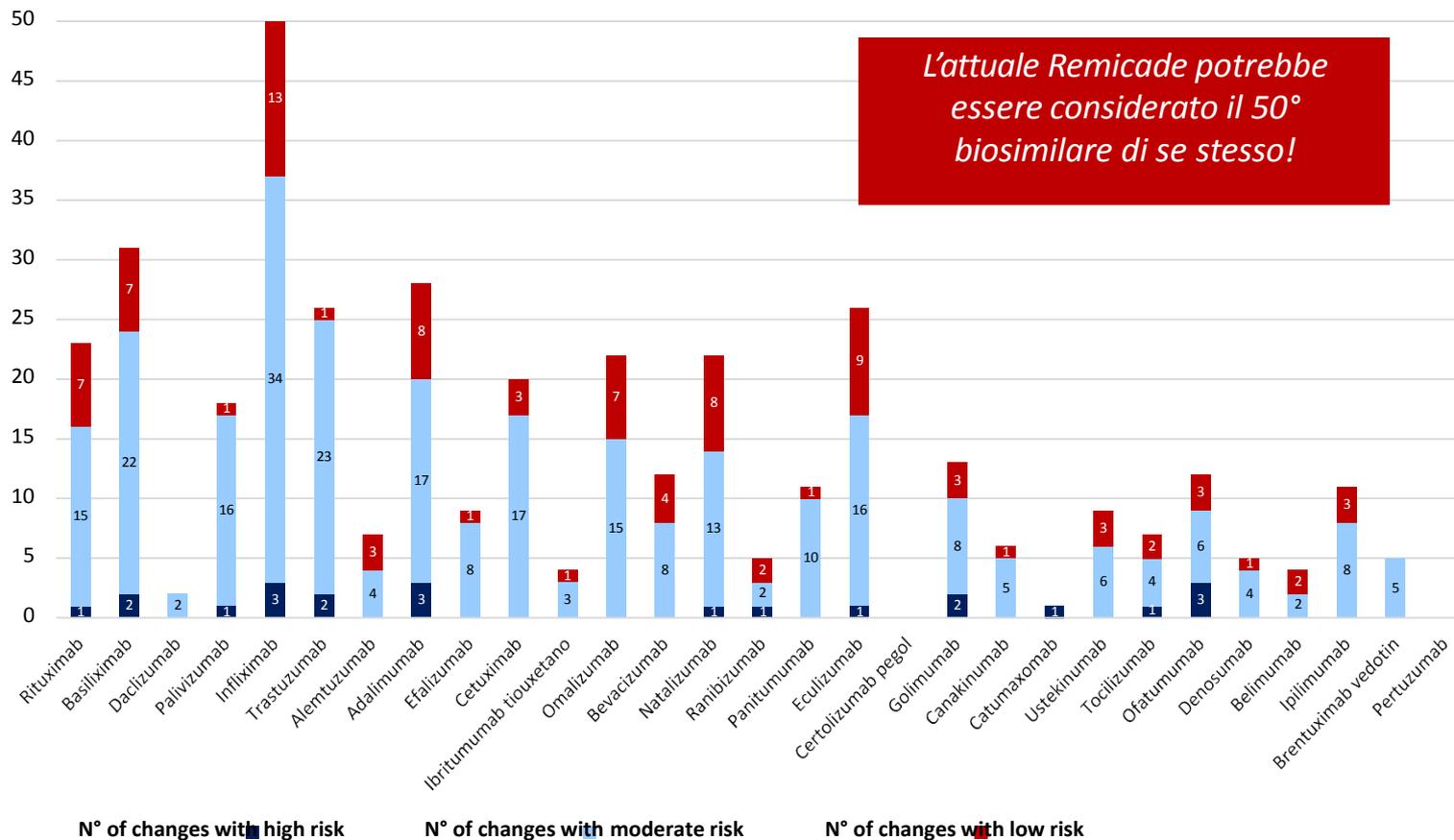
Information guide for healthcare professionals

Prepared jointly by the European Medicines Agency
and the European Commission

Poiché i biosimilari sono basati su materiali biologici, potrebbero esserci alcune **differenze minori** rispetto alla medicina di riferimento. Queste però non sono clinicamente significative, e non cambiano rispetto all'originale in termini **di sicurezza e efficacia**.

La variabilità naturale riguarda tutti i medicinali biologici e controlli rigorosi sono sempre in atto per garantire che questa non influenzi gli effetti o la sicurezza.

Modifiche significative del processo produttivo di 32 anticorpi monoclonali autorizzati da EMA (1998-10/2014)



Vezér B, Buzás Zs, Sebeszta M, Zrubka Z.: Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin.* 2016 May;32(5):829-34

La qualità del processo produttivo

- Tra le **variazioni al processo produttivo** ci sono le “**variazioni minori**” (x es.: variazioni di un fornitore di materiali) e “**variazioni maggiori**” (x es.: introduzione di nuovi step di purificazione).
- Dal 1998, il processo produttivo di **Etanercept-originator** ha avuto 19 variazioni, di cui **3 “maggiori”, tutte approvate dall’EMA, che sono state supportate dalla valutazione di comparabilità per dimostrare che il prodotto precedente la variazione era comparabile con quello successivo alla variazione.**

Process	Sites	Duration	No. of Batches	Comment
A	1	1998-2001	245	Originally licensed process
B	2	2001-2004	290	Identical to initial process but employing γ-irradiated bovine serum in production bioreactor to improve safety profile
C	3	2002-2006	751	Introduction of additional chromatography column to improve clearance of leached protein A ligand and to improve safety profile
D	3	2007-Present	>1500	Serum was removed from cell culture, and highly defined medium was introduced. This also improved safety profile ; at same time improvements to yield were also gained

Schneider CK. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:315-8 - European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (19 July 2007). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Accessed Feb. 22, 2016.

Gramp G, Ramanan S. *BioDrugs*. 2013;27:305-16 - European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf. Accessed Feb. 22, 2016.

European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf

Biosimilari ≠ equivalenti

I farmaci biologici, biosimilari inclusi, sono molecole grandi e più complesse rispetto alle piccole molecole di sintesi chimica dei farmaci non biologici e dei generici. Pertanto sono più difficili da produrre e non vi è possibilità di replicarli esattamente; sono regolati in modo diverso^{1,2}

Farmaci di sintesi originali

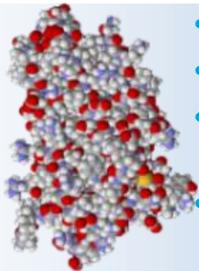


- Test di qualità³
- Bioequivalenza farmacocinetica³
- No dati clinici sostanziali a supporto³

Equivalente

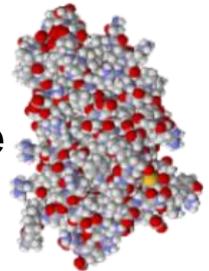


Farmaci biologici di riferimento



- Test di qualità e di similitudine³
- Bioequivalenza farmacocinetica³
- Dati clinici di sicurezza ed efficacia comparabili al riferimento³
- 5-9+ anni di sviluppo, costo di 42-135M\$⁴

Biosimilare



I biosimilari non possono essere mai copie identiche del biologico di riferimento e necessitano di norme regolatorie più strette rispetto ai generici¹⁷

1 Schellekens H et al. *NDT Plus*. 2009;2(suppl 1):i27-i36 .

2. European Commission. 2013

3 AIFA: 15 giugno 2016

4 GaBI. January 2011

1 - 1,5 anni
Fase 1: Sviluppo di un clone di cellule ospiti equivalenti

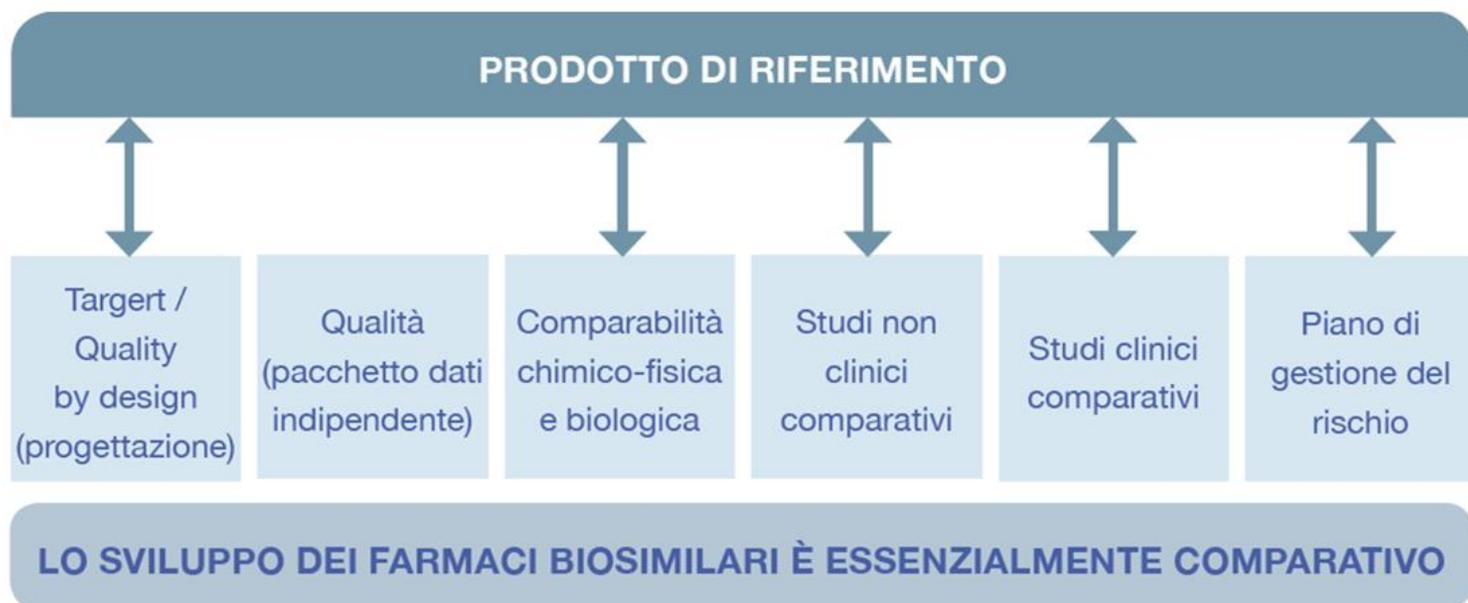
Fase 2: Preparazione delle banche cellulari

1 - 1,5 anni
Fase 3: Sviluppo del processo - Fermentazione - Purificazione

Fase 4: Produzione su scala più ampia

3,5 - 4,5 anni
Fase 5: Test di comparabilità - Caratterizzazione analitica
Studi non clinici - Studi clinici

0 1 2 3 4 5 6 7 8 Anni



DATI RELATIVI ALLA QUALITÀ

La qualità dei farmaci biosimilari deve soddisfare gli stessi requisiti e standard del prodotto di riferimento. Il dossier di registrazione include tutti i dati necessari a stabilire la qualità del prodotto, compresi:

- Definizione e descrizione del processo di fabbricazione, dei test di controllo e degli standard previsti
- Dati sulla consistenza della fabbricazione (controllo di qualità del processo)
- Dati sui test analitici (struttura molecolare; attività e profilo di purezza/impurezza)
- Dati sulla stabilità del prodotto

La maggior parte dei dati di cui sopra va presentata come valutazione dettagliata della comparabilità con il prodotto di riferimento.

DATI NON CLINICI

Il dossier di registrazione per i farmaci biosimilari include di solito dati non clinici comparativi.

La quantità di dati non clinici necessari dipende dal prodotto, e viene stabilita caso per caso.

Di solito sono inclusi i seguenti studi non clinici:

- Uno studio tossicologico a dose ripetuta a breve termine (tipicamente 4 settimane)
- Studi farmacocinetici / farmacodinamici in un opportuno modello animale
- Test di tolleranza locale

DATI CLINICI

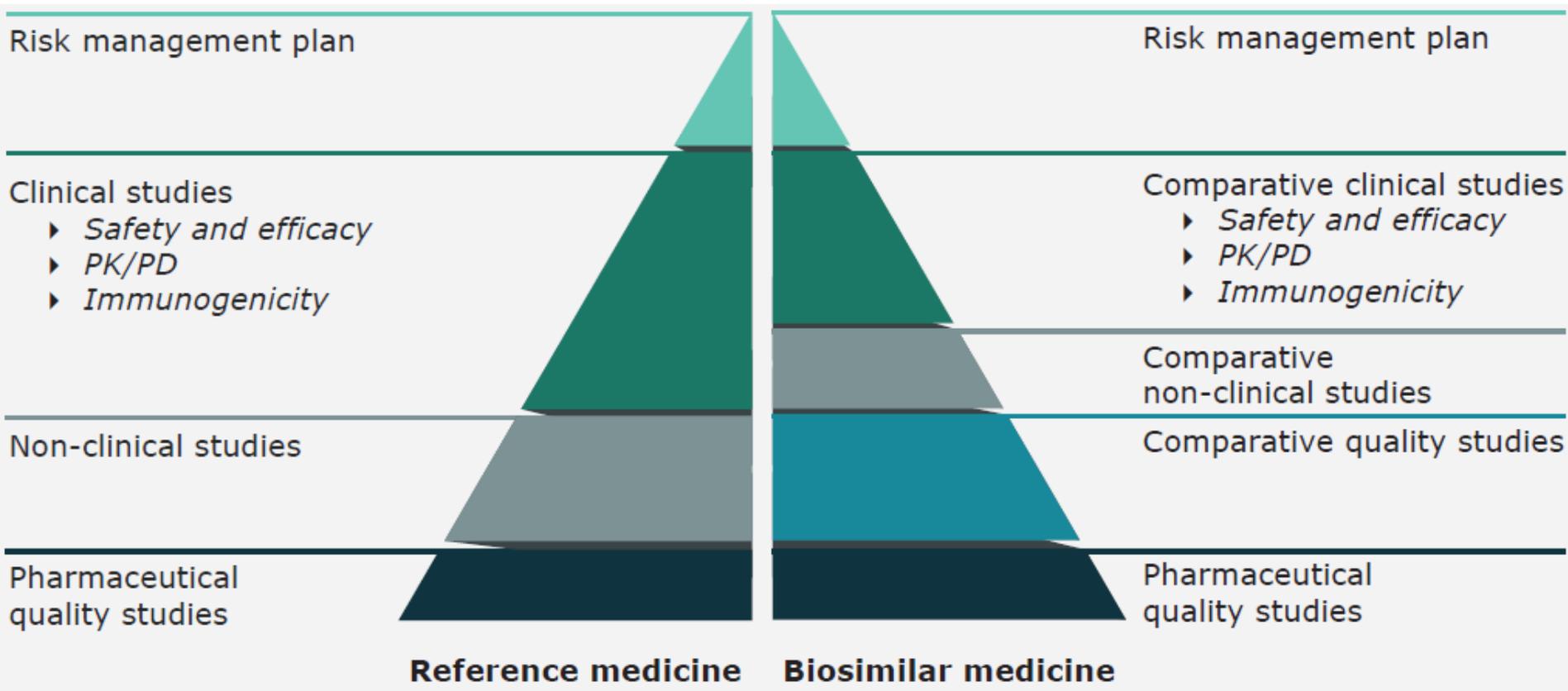
Il dossier di registrazione per un farmaco biosimilare include di solito dati clinici, che riassumono i risultati degli studi clinici condotti in pazienti e volontari sani con il prodotto biosimilare. Nella maggior parte dei casi vengono condotti approfonditi studi comparativi, spesso su svariate centinaia di pazienti.

Le aziende che richiedono un'autorizzazione all'immissione in commercio devono presentare tutti i risultati delle sperimentazioni effettuate, sia quelli positivi sia quelli negativi. Sono richiesti anche dati immunologici.

FARMACO- VIGILANZA

Assieme al dossier deve essere presentato un Piano di gestione del rischio (RMP), ossia una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio previsto dall'azienda. Il Piano di gestione del rischio descrive le informazioni note in merito alla sicurezza del medicinale e illustra i modi in cui il produttore monitorerà ulteriormente e colmerà eventuali lacune delle conoscenze, note o potenziali, oltre a tutte le misure necessarie per prevenire o limitare al minimo eventuali possibili rischi del medicinale. Il Piano di gestione del rischio include anche la descrizione del sistema di farmacovigilanza di routine, che richiede la presentazione di Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).





I biosimilari sono approvati secondo gli stessi standard rigorosi di qualità, sicurezza e efficacia che si applicano a qualsiasi altro medicinale.

Biosimilari di Infliximab ed Etanercept approvati da AIFA:

Studi clinici di bioequivalenza head-to-head

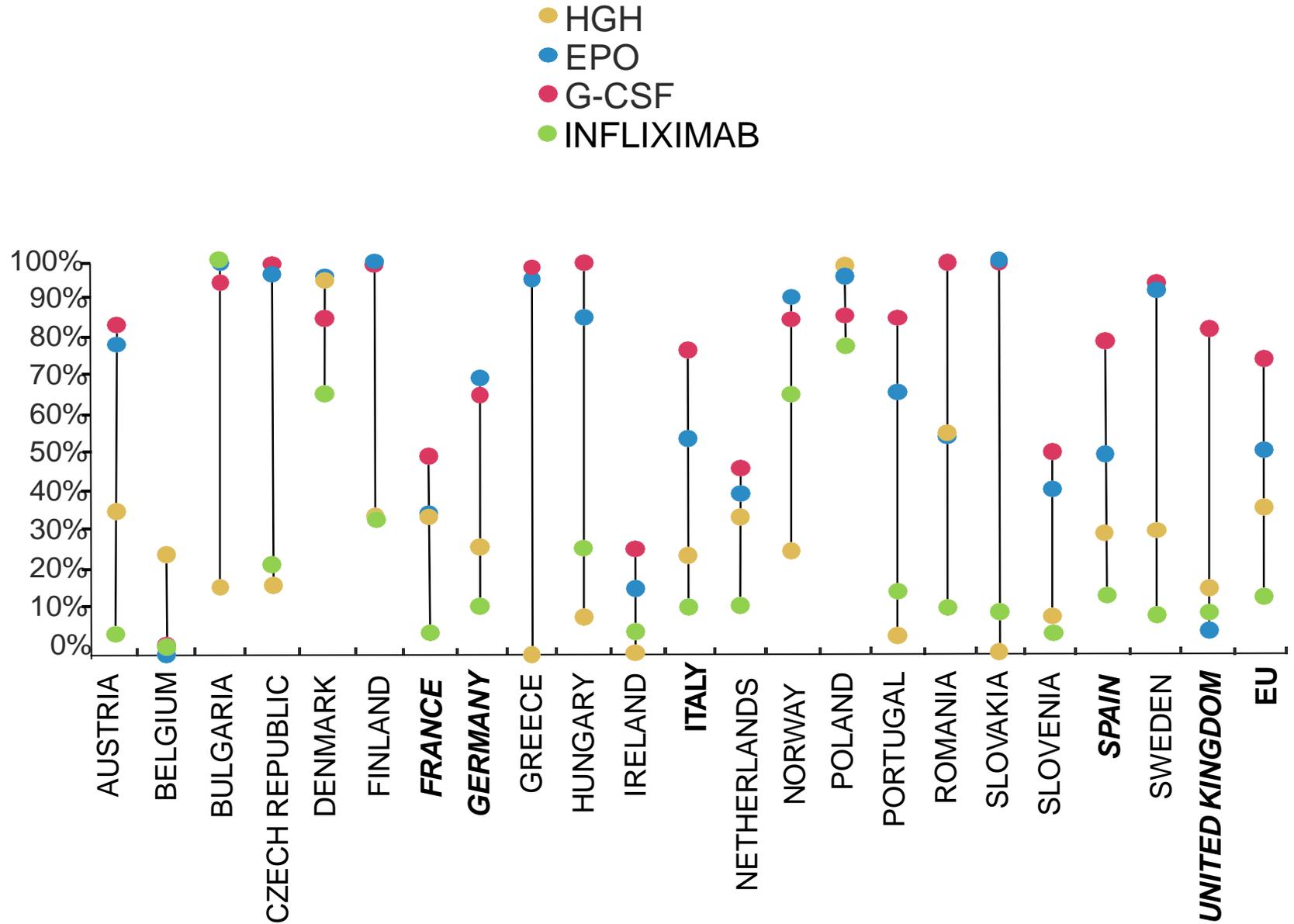
Fase I e III

Fase III: doppio cieco, randomizzato 1/1

Infliximab	Etanercept
54 settimane	52 settimane
606 pazienti con AR moderata/severa in trattamento con MTX	596 pazienti con AR moderata/severa in trattamento con MTX
Efficacia comparabile: risposta ACR20 * 73% con biosimilare 70% con biologico Sicurezza comparabile	Efficacia comparabile: risposta ACR20 * 80% con biosimilare 81,5% con biologico Sicurezza comparabile

* ACR20: la risposta ACR20 viene raggiunta se un pz ha un miglioramento del 20% delle articolazioni tumefatte e dolenti e un miglioramento del 20% di almeno 3 dei 5 parametri: dolore, valutazione della malattia da parte del pz, valutazione della malattia da parte del medico, valutazione dello stato funzionale da parte del pz, PCR.

Penetrazione dei biosimilari nel mercato (12/2015)

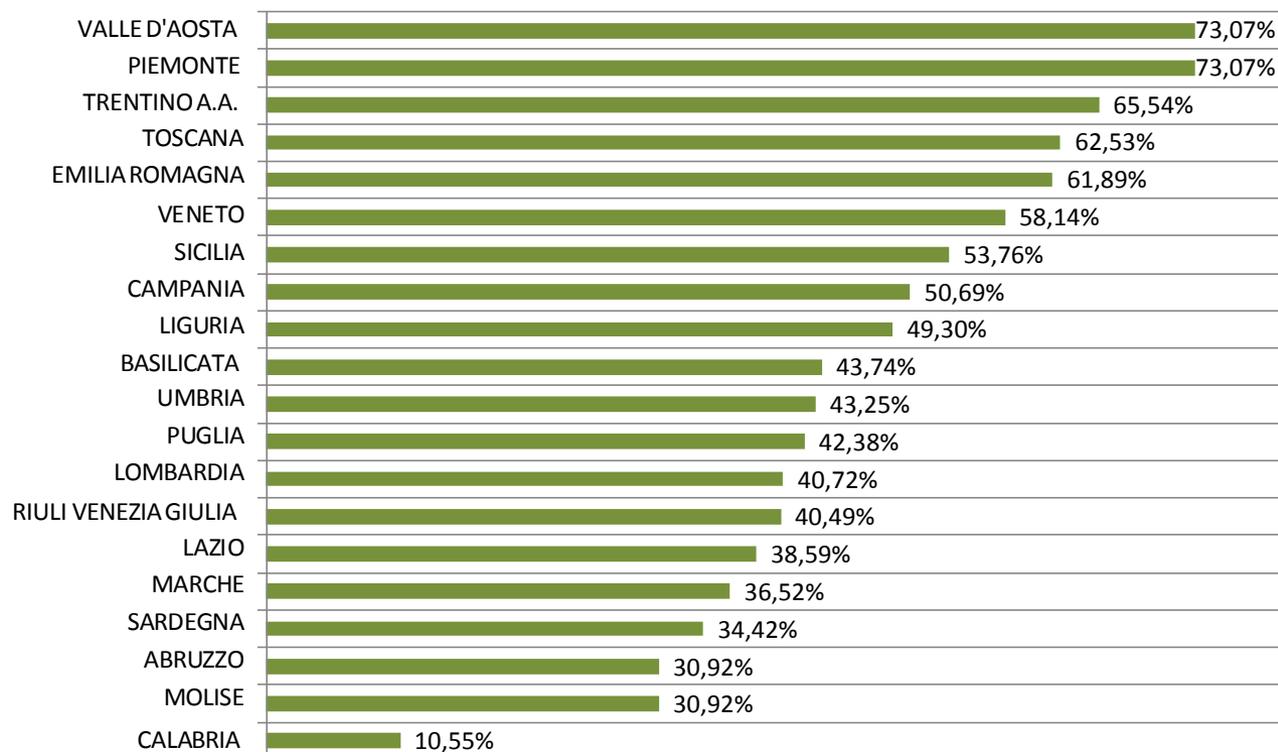


Eterogeneità Regionali

Problematiche Normative

- In mancanza di un indirizzo univoco e uniforme, si assiste ancora ad una eterogeneità regionale evidente determinata dall'adozione di strumenti ed indicatori di appropriatezza molto differenziati che solo talvolta sono frutto di un confronto con il mondo clinico e scientifico

**% CONSUMO TOTALE BIOSIMILARI (GEN-DIC 2016) (Epoetine, Filgrastim, Somatropina, Infliximab)
SU TOTALE DELLE QUATTRO MOLECOLE**



SECONDO CONCEPT PAPER AIFA SUI FARMACI BIOSIMILARI

Pur considerando che la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, l'AIFA considera che i biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio è il medesimo di quello dei corrispondenti originatori di riferimento, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione.

Tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità di sostituzione resta affidata al giudizio clinico.

Le Conclusioni condivise da Reumatologi, Associazione Pazienti e Regione Emilia Romagna espresse nel congresso del 4 luglio 2015

Sulla base di un'attenta analisi della documentazione oggi a disposizione e tenuto conto dei pareri di Linee Guida Internazionali e Nazionali, delle relazioni e della discussione avvenuta nel corso dell'incontro fra medici e pazienti sui farmaci biotecnologici e biosimilari avvenuto a Bologna il 4 luglio 2015 i partecipanti al congresso in rappresentanza dei **reumatologi clinici, dell'Associazione Regionale Pazienti AMRER Onlus, e della Regione Emilia Romagna** sono concordi nell'esprimere:

- parere FAVOREVOLE

all'inizio del trattamento con farmaci biosimilari in pazienti NAIVE;

- parere CONTRARIO

allo "shift automatico" da parte del farmacista tra farmaci biotecnologici originator e biosimilari; l'eventuale shift tra originator e suo biosimilare dovrà essere deciso dal medico in maniera condivisa con il paziente; ribadendo il ruolo centrale dello specialista nella scelta del miglior trattamento nel singolo paziente.



POSITION PAPER
Farmaci Biotecnologici e Biosimilari

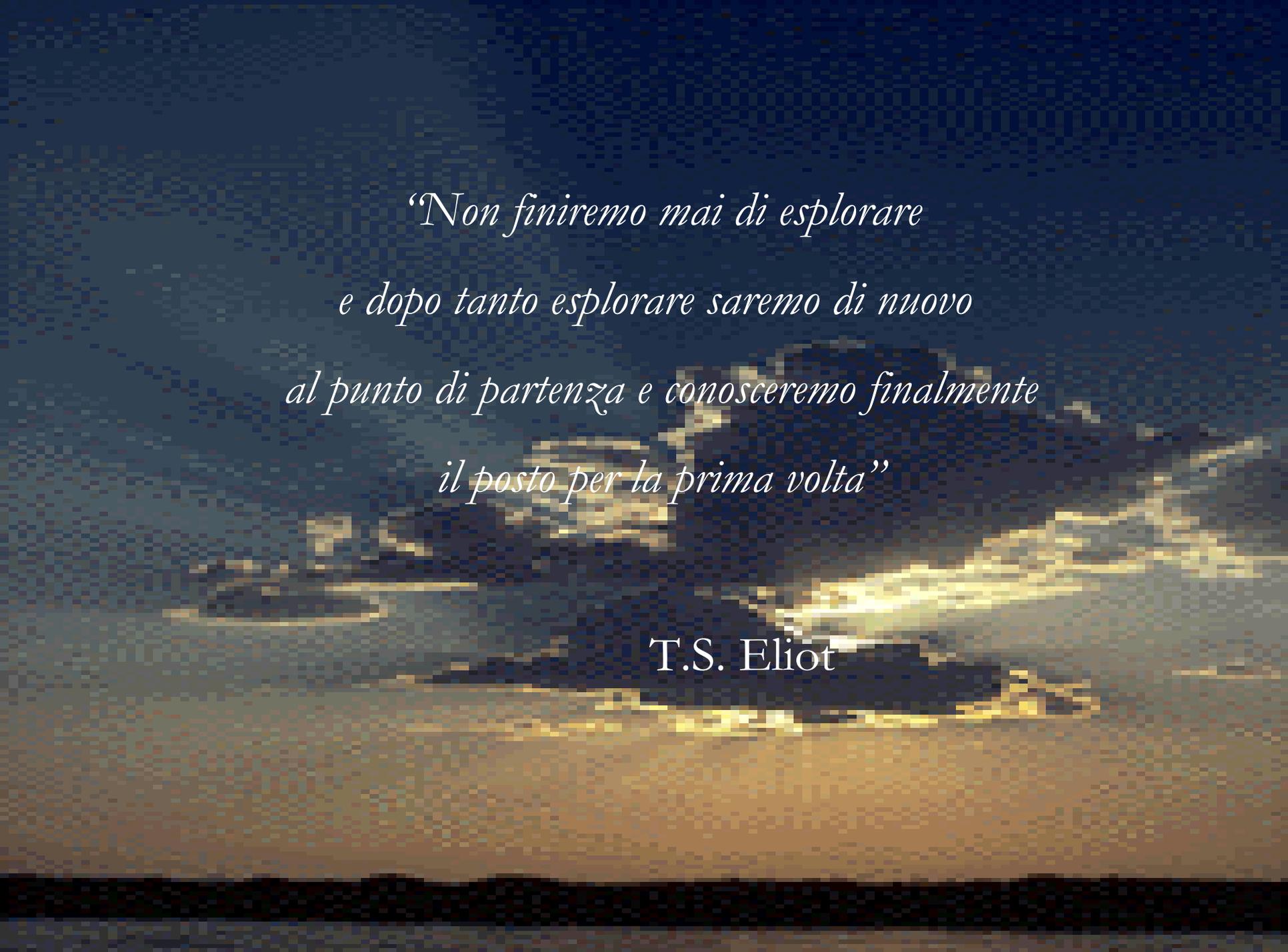
Posizione condivisa da
Specialisti Reumatologi
Associazione Pazienti
Politiche del Farmaco
Regione Emilia Romagna



CrossMark

Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers

Josep Tabernero,¹ Malvika Vyas,² Rosa Giuliani,³ Dirk Arnold,⁴ Fatima Cardoso,⁵ Paolo G Casali,⁶ Andres Cervantes,⁷ Alexander MM Eggermont,⁸ Alexandru Eniu,⁹ Jacek Jassem,¹⁰ George Pentheroudakis,¹¹ Solange Peters,¹² Stefan Rauh,¹³ Christoph C Zielinski,¹⁴ Rolf A Stahel,¹⁵ Emile Voest,¹⁶ Jean-Yves Douillard,² Keith McGregor,² Fortunato Ciardiello¹⁷



*“Non finiremo mai di esplorare
e dopo tanto esplorare saremo di nuovo
al punto di partenza e conosceremo finalmente
il posto per la prima volta”*

T.S. Eliot