



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI

**Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana
Sezione di Medicina Interna e Oncologia Clinica
U.O.C. Oncologia Medica Universitaria
Direttore: Franco Silvestris**

**MEDICI NEL FUTURO
FARMACI EQUIVALENTI-
BIOSIMILARI
QUALITÀ, EFFICACIA E
SOSTENIBILITÀ**

Franco Silvestris

BARI

28 FEBBRAIO 2018

**Università di Bari, PLESSO POLIFUNZIONALE POLICLINICO,
Aula Magna De Benedictis, Piazza Giulio Cesare 11**

2018 **MOTORE** 
SANITÀ
Sanità Universale

MEDICI NEL FUTURO FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Definizione di farmaco EQUIVALENTE:

“Medicinale con la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanza attiva e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché bioequivalenza dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità”.

DL 219/06 art. 10 comma 5; Direttiva Europea 2001/83/CE art. 10 comma 2 e successive modificazioni

Definizione di farmaco BIOSIMILARE:

“Medicinale simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell’Unione Europea e per il quale sia scaduto il brevetto. Il principio attivo di un biosimilare è un principio biologico conosciuto, simile a quello del medicinale di riferimento. Un medicinale biologico simile ed il suo riferimento devono avere lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia e sono usati per il trattamento delle stesse patologie.”



MEDICI NEL FUTURO

FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI

QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

Farmaci EQUIVALENTI vs BIOSIMILARI

Farmaco Equivalente

1. Derivati da un processo di sintesi chimica
2. Molecola identica all'originator
3. Molecole più piccole e facili da caratterizzare
4. Necessari dati completi sulla qualità farmaceutica
5. Sviluppo basato su dati di bioequivalenza (studi di bioequivalenza farmacocinetica)
6. Tutte le indicazioni approvate per l'originator possono essere concesse sulla base della dimostrata bioequivalenza, senza la necessità di ulteriori dati clinici

ORIGINATOR



Farmaco di Sintesi

Farmaco Biologico

Farmaco Equivalente



Farmaco Biosimilare



Farmaco BioSimilare

1. Derivati da una fonte biologica
2. Esiste una variabilità biologica naturale rispetto al farmaco biologico di riferimento
3. Molecole più grandi, strutturalmente più complesse, che richiedono tecnologie multiple per la loro caratterizzazione
4. Necessari dati completi sulla qualità farmaceutica e studi di qualità aggiuntivi che confrontano la struttura e l'attività biologica del biosimilare con il farmaco di riferimento
5. Sviluppo basato sulla dimostrazione della biosimilarità utilizzando studi di farmacocinetica, farmacodinamica sicurezza ed efficacia
6. L'efficacia e la sicurezza devono essere giustificati in ogni indicazione tuttavia è possibile l'estrapolazione dei dati ad altre indicazioni dopo dimostrazione della biosimilarità se sono disponibili prove riguardano tutti gli aspetti specifici di ciascuna indicazione.

MEDICI NEL FUTURO FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

I Farmaci EQUIVALENTI



Un medicinale equivalente (generico) è una COPIA di un medicinale autorizzato che può essere commercializzato a conclusione del periodo di "data protection" dell'originator previsto dalla Normativa (10 anni)

Dal farmaco di sintesi ...

1. BIOEQUIVALENZA
2. FORMA FARMACEUTICA
3. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

... al farmaco EQUIVALENTE!

Le differenze consentite:

Nome commerciale

Prezzo



Medicinale di riferimento (BRAND)	Medicinale Equivalente A	Medicinale Equivalente B
OMEPRAZEN®	OMEPRAZOLO TEVA	OMEPRAZOLO EUROGENERICI
Malesci S.p.A. Omeprazolo 10 mg 14 compresse Costo: 3,54 eu (rimb. 3,09)	TEVA Italia Srl Omeprazolo 10 mg 14 compresse Costo: 3,22 eu (rimb. 3,09)	EG S.p.A. Omeprazolo 10 mg 14 compresse Costo: 3,09 eu (rimb. 3,09)
Generici UNbranded		

MEDICI NEL FUTURO FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

I Farmaci EQUIVALENTI



Brand (farmaco di riferimento) vs Unbranded (farmaco generico equivalente)

La **QUALITÀ**, la **SICUREZZA** e l'**EFFICACIA** sono i tre prerequisiti che qualsiasi medicinale deve possedere per ottenere una AIC

Dal farmaco di sintesi ...

- 1. QUALITÀ'**
 - Controllo dossier di registrazione
 - Conformità alla Good Manufacturing Practise (GMP) o Norme di buona fabbricazione (NBF)
- 2. SICUREZZA**
 - Dossier bibliografico (dati di farmacovigilanza)
- 3. EFFICACIA**
 - **Studi di bioequivalenza** (DL 219/06, articolo 10)

... al farmaco EQUIVALENTE!

REGISTRAZIONE AIC EQUIVALENTE

- Il produttore, per ottenere l'AIC di un medicinale equivalente, è *dispensato*, salvo casi particolari, dal presentare *studi di efficacia e sicurezza* in quanto la molecola è già nota
- Necessari dati che dimostrino l'**EQUIVALENZA TERAPEUTICA** del generico rispetto al farmaco brand da fornire ad AIFA o EMA

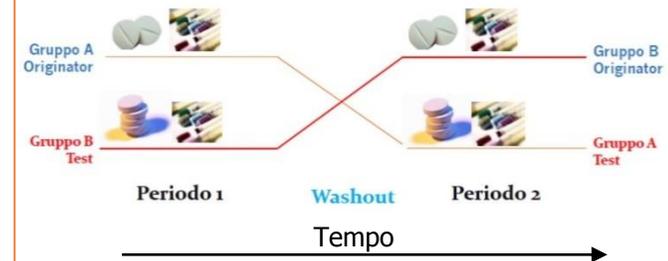
BIOEQUIVALENZA

Due medicinali si definiscono **bioequivalenti** se contengono lo *stesso principio attivo* e, se dopo la somministrazione della stessa dose in identiche condizioni, i loro profili di concentrazione/tempo (*biodisponibilità*) sono così simili da non comportare differenze significative in termini di efficacia e sicurezza.

Test in vitro

1. Identificazione e Titolo del Principio Attivo ($\pm 5\%$)
2. Tempo di disgregazione
3. Tempo di dissoluzione
4. Durezza
5. Identificazione coloranti
6. Perdita di acqua
7. Solventi residui
8. Peso medio

Test in vivo



MEDICI NEL FUTURO FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

I Farmaci EQUIVALENTI



Brand (farmaco di riferimento) vs Unbranded (farmaco generico equivalente): Studi di EQUIVALENZA

LA BIOEQUIVALENZA

PRINCIPIO ATTIVO

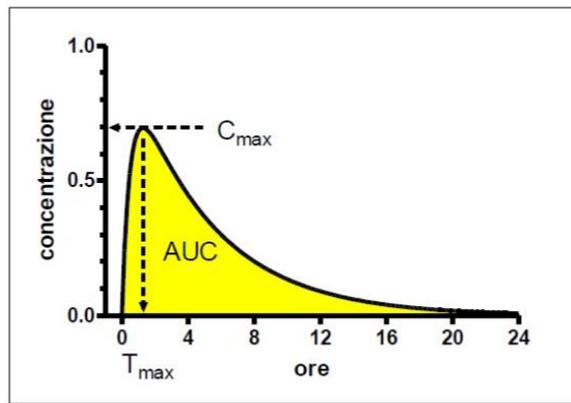
BIODISPONIBILITA'

il contenuto di principio attivo è compreso nell' intervallo 95%-105% del quantitativo nominale indicato in etichetta

Il range di diversità che si può avere nelle curve concentrazione/tempo in seguito all'assunzione di due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti è del $\pm 20\%$ ossia compreso tra 80-125%

EQUIVALENZA TERAPEUTICA

$\pm 5\%$



$\pm 20\%$

MEDICI NEL FUTURO FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

I Farmaci BIOSIMILARI



Un farmaco biosimilare è un medicinale SIMILE MA NON IDENTICO ad un altro medicinale biologico già commercializzato nell'UE

1 - GLI STUDI DI QUALITÀ COMPARATIVI

Studi *in vitro* che confrontano la struttura proteica e la funzione biologica per individuare anche le più piccole differenze clinicamente rilevanti tra biosimilare e il suo biologico di riferimento.

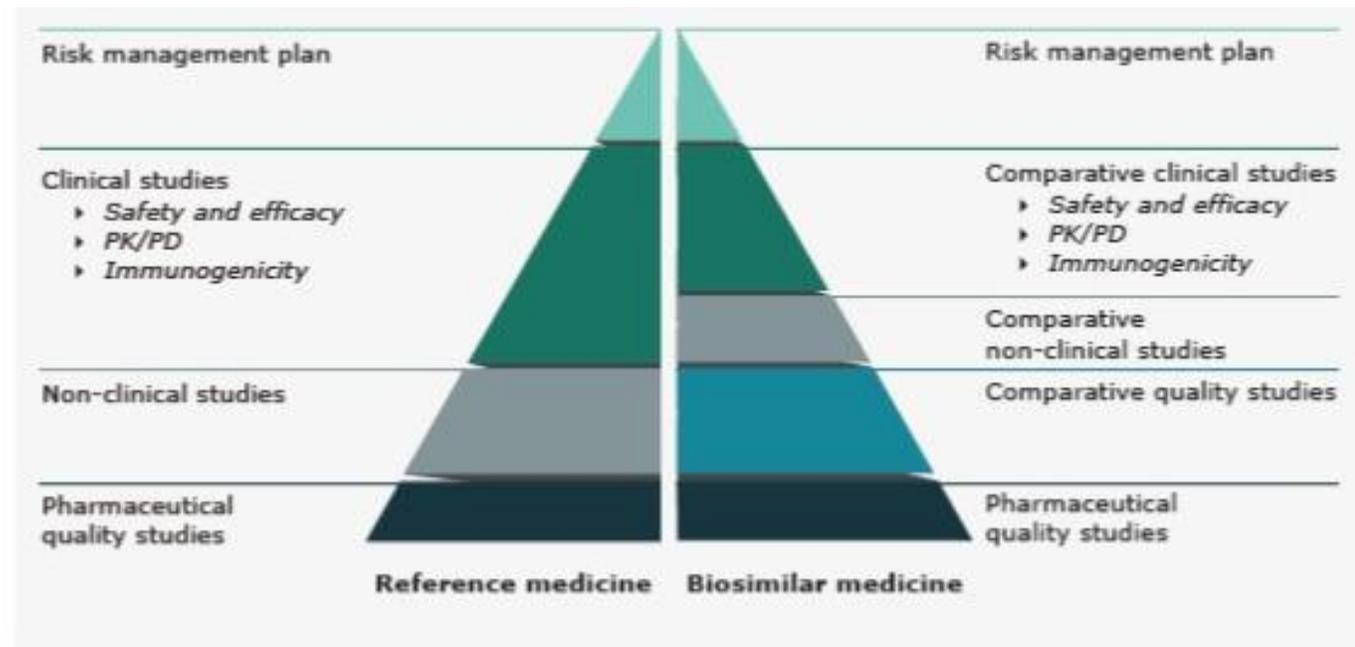
2 – GLI STUDI COMPARATIVI NON CLINICI

Studi di farmacodinamica *in vitro e in vivo* (modelli animali). Studi tossicologici in vivo sono necessari solo quando il biosimilare viene prodotto in un nuovo tipo di cellula o organismo, o quando la formulazione include nuovi eccipienti non utilizzati in precedenza.

3 - GLI STUDI CLINICI COMPARATI

I test clinici *nell'uomo* sono tarati nell'ottica di confermare la biosimilarità e affrontare tutte le questioni eventualmente pendenti a conclusione dei precedenti studi analitici e funzionali.

- dimostrarne la **COMPARABILITÀ** in termini *di qualità, sicurezza ed efficacia terapeutica* con il **farmaco** di riferimento
- dimostrare l'assenza di significative differenze cliniche rispetto al farmaco di riferimento



Biosimilar in the UE, Information guide for healthcare professionals (EMA)

MEDICI NEL FUTURO FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

I Farmaci BIOSIMILARI



Il principio attivo di un farmaco biosimilare è SIMILE MA NON IDENTICO a quello del biologico di riferimento

Dal farmaco biologico ...

1. Proprietà fisiche, chimiche e biologiche molto simili ai farmaci biologici di riferimento
2. Nessuna differenza clinicamente significativa negli studi clinici comparativi
3. E' consentita una variabilità minore solo quando i risultati degli studi comparativi dimostrano che non influisce sulla sicurezza e sull'efficacia del biosimilare
4. Sono approvati secondo gli stessi standard rigorosi di qualità, sicurezza e efficacia applicabili a qualsiasi altro farmaco biologico

... al farmaco bioSIMILARE!

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true

1995: "Procedura centralizzata" (EMA) per tutti i farmaci biologici

2004: l'Europa introduce uno specifico percorso normativo e regolatorio anche per lo sviluppo e l'autorizzazione dei farmaci biosimilari



Commissione Europea

**Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)
a livello comunitario**

2004: l'Europa approva il 1° farmaco bioSimilare, la *Somatotropina*
2017: in UE disponibili **20** farmaci bioSIMILARI

MEDICI NEL FUTURO FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

I Farmaci BIOSIMILARI



Le aziende possono commercializzare i biosimilari approvati alla scadenza della protezione brevettuale del biologico nel relativo mercato di riferimento (dopo 10 anni)

Classi di farmaci biologici

BioSimilari approvati in EU (Marzo 17)

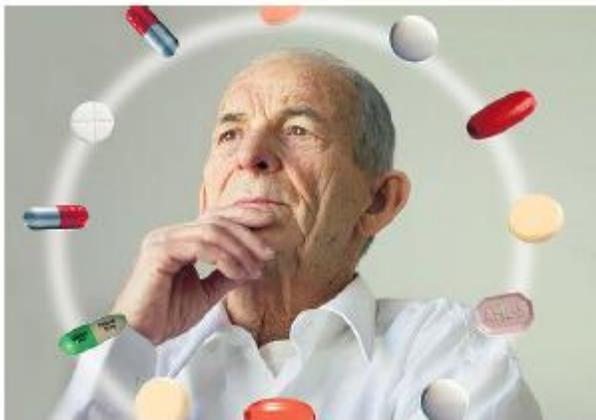
Classi di farmaci biologici	BioSimilari approvati in EU (Marzo 17)
Polysaccharides	
Low-molecular weight heparins	▶ Enoxaparin sodium
Proteins	
Growth factors	▶ Epoetin ▶ Filgrastim
Hormones	▶ Follitropin alfa ▶ Insulin glargine ▶ Somatropin (growth hormone) ▶ Teriparatide
Fusion proteins	▶ Etanercept
Monoclonal antibodies	▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab

Denominazione commerciale del prodotto	Azienda farmaceutica produttrice	Anno di immissione in commercio	Farmaco biotecnologico di riferimento
Epoetine alfa			
Binocrit®	Sandoz	2007	Eprex®/Erypo®
Epoetin Alpha Hexal®	Hexal	2007	Eprex®/Erypo®
Abseamed®	Medice	2007	Eprex®/Erypo®
Epoetine beta			
Retacrit®	Hospira	2007	Eprex®/Erypo®
Silapo®	Stada	2007	Eprex®/Erypo®
Principio attivo: filgrastim			
Denominazione commerciale del prodotto	Azienda farmaceutica produttrice	Anno di immissione in commercio	Farmaco biotecnologico di riferimento
Biograstim®	CT Arzneimittel GmbH	2008	Neupogen®
Ratiograstim®	Ratiopharm GmbH	2008	Neupogen®
Tevagrastim®	Teva Generics GmbH	2008	Neupogen®
Zarzio®	Sandoz	2009	Neupogen®
Filgrastim Hexal®	Hexal	2009	Neupogen®
Nivestim®	Hospira	2010	Neupogen®

MEDICI NEL FUTURO FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

Farmaci EQUIVALENTI & BIOSIMILARI

Pregiudizi più comuni nei Pazienti



- Costa meno quindi vale meno
- Non funziona/funziona poco
- Effetto più lento
- Maggiori effetti collaterali

ORIGINATOR



Farmaco di Sintesi

Farmaco Biologico

Farmaco Equivalente



Farmaco Biosimilare



Pregiudizi più comuni nei Medici



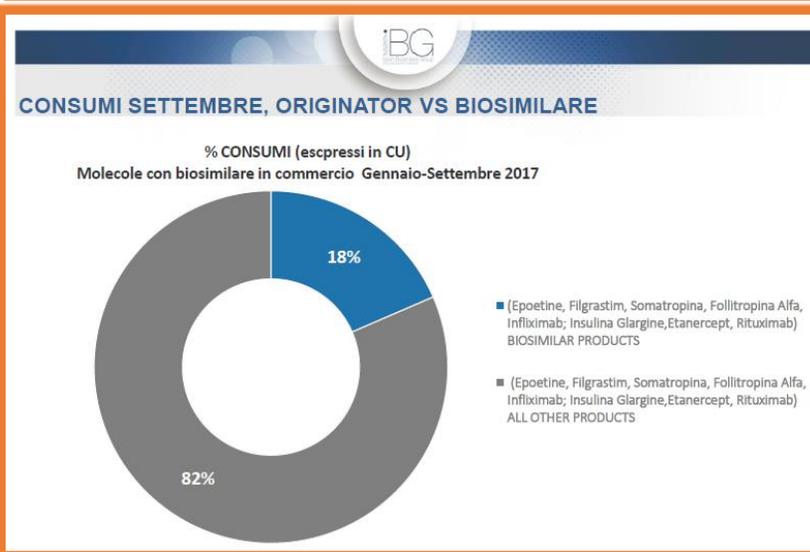
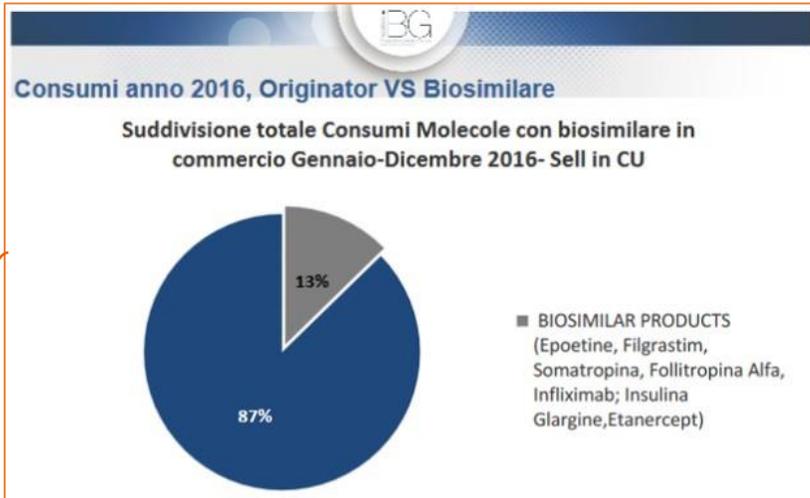
- Meno principio attivo
- Eccipienti poco sicuri
- Scarso controllo della qualità
- Ridotta efficacia terapeutica
- Maggiori effetti collaterali
- Siti produttivi con minori standard di qualità

MEDICI NEL FUTURO FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ



Farmaci BIOSIMILARI: consumi in Italia

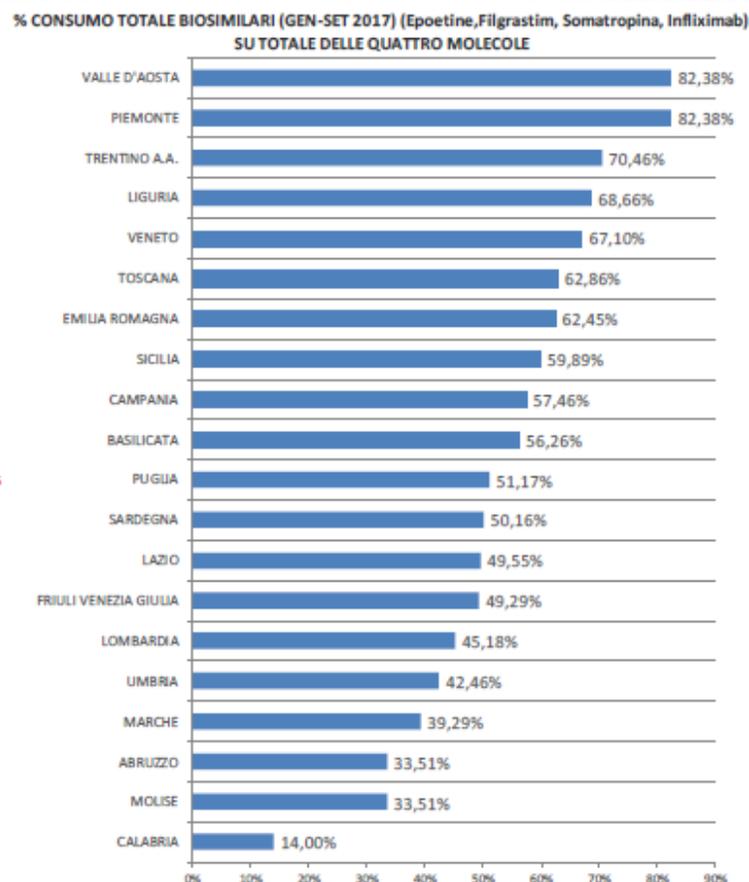
BG Italian Biosimilars Group: Mercato Italiano dei Farmaci Generici Genn-Sett. 2017



Consumo biosimilari su base regionale per le molecole in commercio da almeno 3 anni (%)

SPESA FARMACEUTICA REGIONALE (HOSP + TERR) (Millioni di €) GEN-GIU 2017 - SCOSTAMENTO VS TETTO

-1.483
-16.275
-8.123
21.538
-12.518
76.041
25.939
67.309
171.542
12.824
183.536
66.817
106.301
20.277
83.532
19.495
45.149
38.272
440
62.700



PIANI DI RIENTRO AGG_11_2017	DELIBERA PRESCRITTIVA PREFERENZA SCELTA BIOSIMILARI
-	SI
-	SI
-	SI (P.A. BOLZANO)
-	-
-	SI
-	SI
-	-
SI	SI
SI	SI
-	SI
SI	SI
-	SI
SI	SI
-	SI
SI	-
SI	SI
SI	SI

MEDICI NEL FUTURO FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ



Farmaci EQUIVALENTI & BIOSIMILARI: consumi in Italia



Dettaglio consumi molecole con Biosimilare in commercio

Genn.-Dic. 2016 Genn.-Sett. 2017

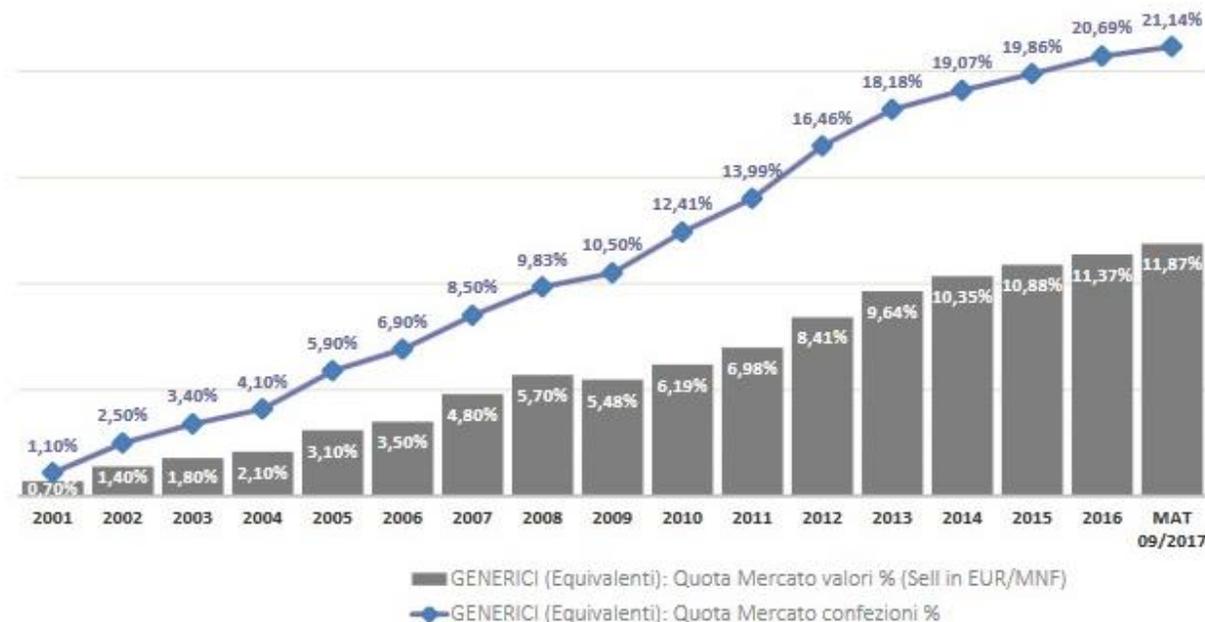
Principio Attivo		VALORI (%)	VOLUMI (%)	VALORI (%)	VOLUMI (%)
EPOIETINE	<i>Biosimilari</i>	48.56	40.6	58	66
	Altri prodotti	51.44	59.94	42	34
FILGRASTIM	<i>Biosimilari</i>	89.84	90.51	92	92
	Altri prodotti	10.16	9.49	8	8
SOMATOTROPINA	<i>Biosimilari</i>	17.25	19.37	25	28
	Altri prodotti	82.75	80.63	75	72
INFLIXIMAB	<i>Biosimilari</i>	34.26	38.40	51	54
	Altri prodotti	65.74	61.60	49	46

Dettaglio consumi medicinali Equivalenti

STORICO CANALE FARMACIA 2001 - 2017



ANDAMENTO MERCATO GENERICI (VOLUMI- VALORI) SU TOTALE MERCATO FARMACEUTICO
(CANALE RETAIL - FARMACIE APERTE AL PUBBLICO)



Variazioni mercato Biosimilari (Volumi) '16-'17

Epoietine	+ 9.44%
Filgrastim	+2.16%
Somatotropina	+7.75%
Infliximab	+16.74%

CONCLUSIONI

1. I farmaci Biosimilari sono SIMILI ma NON IDENTICI rispetto al farmaco biologico di riferimento
2. I farmaci Equivalenti sono la COPIA del farmaco di sintesi di riferimento (brand)
3. Possono ricevere l'AIC a conclusione del periodo di "data protection" del farmaco di riferimento previsto dalla normativa ovvero una volta scaduto il brevetto dell'originator (dopo 10 anni)
4. La disponibilità sul mercato farmaceutico di farmaci Biosimilari ed Equivalenti impatta positivamente sulla spesa economica del SSN in particolare in oncologia con un abbattimento fino al 30% circa dei relativi costi rispetto ai farmaci biologici originari

