



I MEDICINALI EQUIVALENTI e BIOSIMILARI

Dott.ssa Anna Marra



La normativa europea

DIRETTIVA 2001/83/CE

- Codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, costituisce una tappa importante nella realizzazione della libera circolazione dei medicinali.
- Regola i seguenti aspetti: immissione in commercio, distribuzione, regime di fornitura, pubblicità e farmacovigilanza

DIRETTIVA 2003/94/CE

- Riporta principi e linee guida relativi alle norme di buona preparazione dei medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione.
- Modifica ed integra la direttiva 2001/83/CE.

In Italia

Recepimento delle direttive europee
2001/83/CE e 2004/93/CE



DECRETO LEGISLATIVO 219/2006

Codice comunitario dei medicinali per uso umano

- **Si applica ai medicinali per uso umano, preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, destinati ad essere immessi in commercio sul territorio nazionale.**
- **Medicinali industriali: preconfezionati, provvisti di foglietto illustrativo, provvisti di confezionamento non modificabile da parte del farmacista, prodotti in officine munite di apposita autorizzazione alla produzione.**



Definizione di “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.

Nella definizione di un medicinale generico i diversi sali, esteri, eteri, isomeri di una sostanza sono considerati lo stesso principio attivo, se non presentano differenze significative in termini di sicurezza ed efficacia; le diverse forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate la stessa forma farmaceutica.”

Articolo 10, punto b, direttiva 2001/83 CE



In Italia...

“Il generico è un medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da Certificato Complementare di Protezione (CCP), identificato dalla Denominazione Comune Internazionale (DCI) del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla Denominazione Scientifica del Medicinale, seguita dal nome del titolare dell’AIC, che sia bioequivalente rispetto a una specialità già autorizzata, con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche.”

Articolo 1, comma 3, Legge 425 del 1996

MEDICINALE BRAND

- **DENOMINAZIONE:**
ASPIRINA
- **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E
QUANTITATIVA:**


Una compressa contiene

Principio attivo:
acido acetilsalicilico 500 mg
Eccipienti: amido di mais,
cellulosa polvere
- **FORMA FARMACEUTICA:**
compressa

MEDICINALE EQUIVALENTE

- **DENOMINAZIONE:**
ACIDO ACETIL SALICILICO
ANGENERICO
- **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E
QUANTITATIVA:**

Una compressa contiene

Principio attivo:
acido acetilsalicilico 500 mg
Eccipienti: amido di mais,
 cellulosa microcristallina
talco
- **FORMA FARMACEUTICA:**
compressa



Facciamo chiarezza ...





Requisiti del medicinale equivalente rispetto al brand

- STESSO PRINCIPIO ATTIVO, non necessariamente gli stessi eccipienti;
- principio attivo NON PROTETTO DA BREVETTO;
- STESSA FORMA FARMACEUTICA;
- STESSA VIA DI SOMMINISTRAZIONE;
- STESSO DOSAGGIO UNITARIO;
- essere BIOEQUIVALENTE AL MEDICINALE DI RIFERIMENTO;
- avere UN COSTO ALMENO PER IL 20% INFERIORE rispetto al medicinale di riferimento.

Generico o equivalente?

- Dall'inglese "Generic" termine con cui i popoli di derivazione anglosassone chiamano i farmaci-copia dei medicinali di marca non più protetti da brevetto.
- In Italia l'espressione "farmaco generico" aveva una connotazione negativa, in quanto dava l'idea che fossero di minore qualità rispetto ai medicinali coperti da brevetto



Legge 149 del 2005 si è preferito definire questi medicinali "equivalenti", con esplicito riferimento al concetto di bioequivalenza, una condizione in assenza della quale questi farmaci non possono ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

BIOEQUIVALENZA

Due prodotti farmaceutici sono considerati bioequivalenti quando i loro profili concentrazione/tempo, ottenuti con la stessa dose somministrata, sono così simili che è improbabile producano differenze rilevanti negli effetti terapeutici.



Per dimostrare che il generico è bioequivalente al brand vengono condotti studi di bioequivalenza volti a confrontare i **PARAMETRI FARMACOCINETICI** che caratterizzano la biodisponibilità dei due prodotti, affinché le differenze tra i due rientrino in un intervallo predefinito come accettabile e compatibile con l'equivalenza terapeutica.

Parametri di confronto

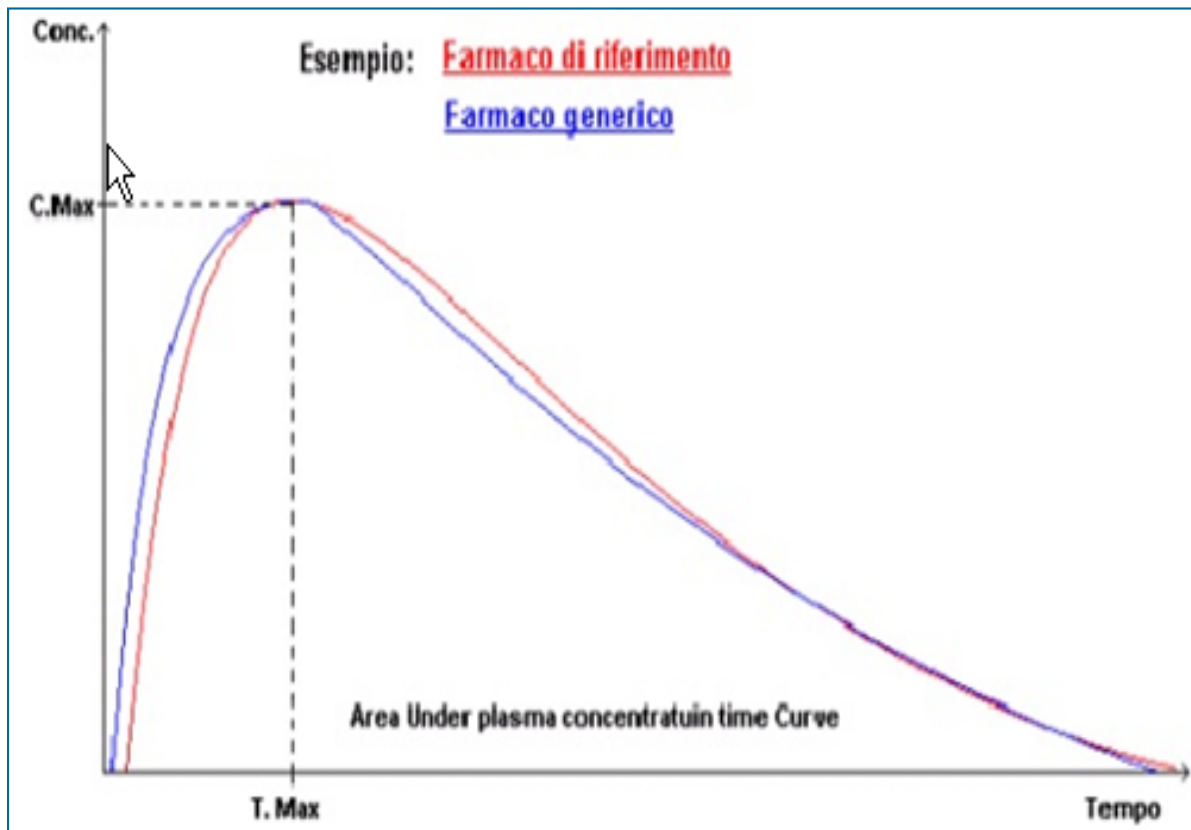


C max: concentrazione plasmatica massima

➤ **T max:** tempo al quale si raggiunge la C max

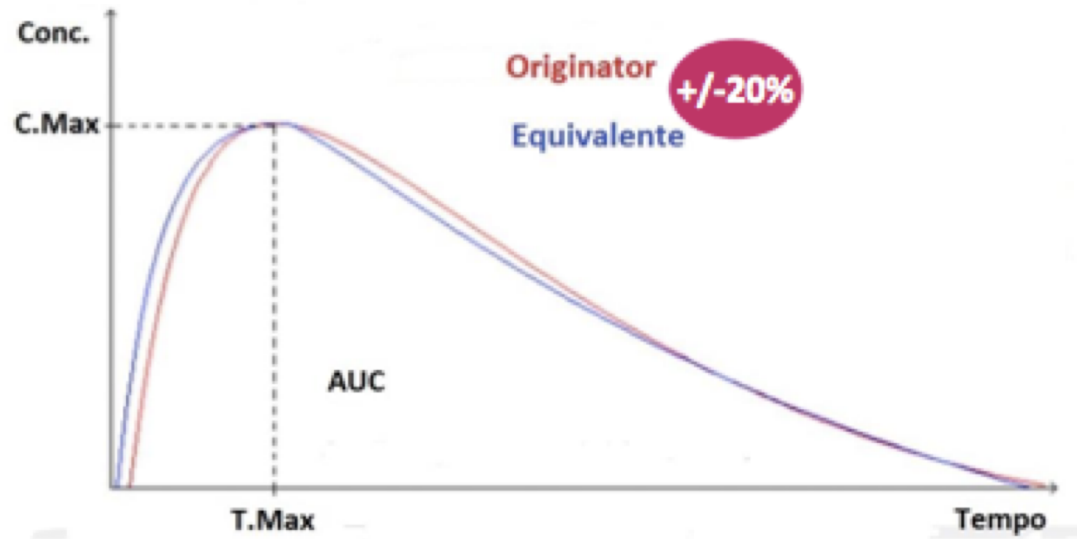
➤ **AUC:** area sotto la curva, è l'andamento della concentrazione plasmatica nel tempo, correlata dunque alla quantità di farmaco assorbita

PARAMETRI FARMACOCINETICI VALUTATI

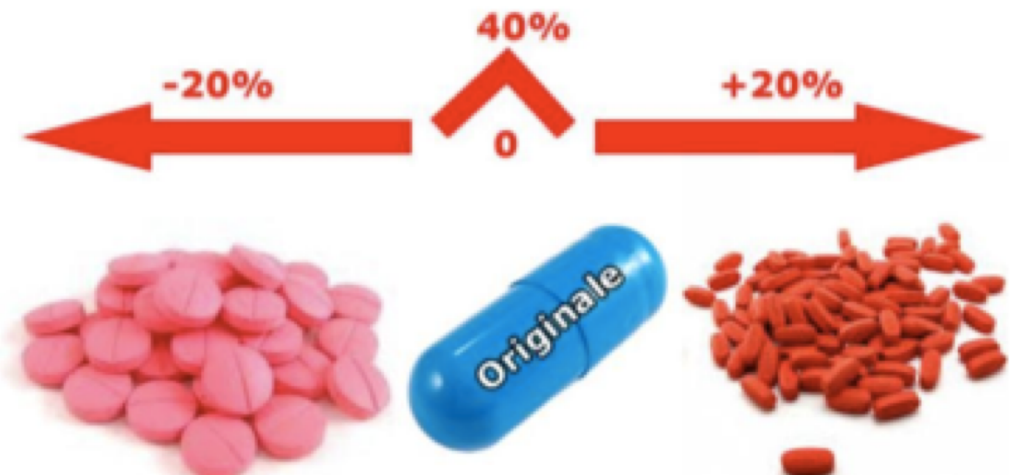


Due prodotti sono bio-equivalenti se gli intervalli di confidenza al 90% relativi ai rapporti tra le rispettive AUC e Cmax cadono entrambi nel range 0.80-1.25 ossia se nel 90% dei casi le due differenti AUC e Cmax sono sovrapponibili con un margine di tolleranza del 20%

BIOEQUIVALENZA



BIO-CREEP



Il prezzo del brand e del generico

- Il prezzo di un medicinale brand tiene conto dei costi sostenuti dall'azienda farmaceutica per scoprire o sintetizzare il nuovo principio attivo; l'azienda ha il diritto di commercializzare il prodotto per un tempo necessario al recupero dei costi dell'investimento per la produzione del nuovo medicinale (brevetto).
Per i farmaci, si tratta di 20 anni.
- Scaduto il brevetto sul principio attivo, decadono i privilegi della proprietà intellettuale che l'azienda detiene sulla nuova sostanza.



Altre aziende farmaceutiche, previa opportuna autorizzazione, possono vendere medicinali contenenti il medesimo principio attivo.
In questo caso il prezzo del medicinale deve essere più basso perché:

- 1) non ci sono spese di ricerca
- 2) non è necessario condurre studi preclinici (studi in vitro ed in vivo)
- 3) non è necessario condurre studi clinici per dimostrare efficacia e sicurezza del medicinale nell'uomo.



Autorizzazione alla produzione e all'immissione in commercio dei medicinali

Aspetti regolatori

Autorizzazione alla produzione

Dall'art. 50, Dlvo 219/2006:

- Rilasciata da AIFA e richiesta per TUTTI i medicinali industriali;
- Concessa previa verifica ispettiva volta ad accertare la presenza di personale qualificato e dei mezzi tecnico-industriali necessari per produrre un medicinale di qualità (locali, attrezzature, strutture adeguati).



**Non sussistono differenze per ciò che concerne
l'autorizzazione alla produzione tra
medicinali generici e branded**

NORMATIVA EUROPEA PER GLI EQUIVALENTI

**AUTORIZZAZIONE
ALLA PRODUZIONE**



**Concessa previa verifica ispettiva riguardo
al rispetto delle Norme di Buona
Fabbricazione**

**AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**



Peculiarità degli equivalenti riguardo:
1 - Procedure di ottenimento AIC
2 - Dossier di registrazione
3 - Tempistiche rilascio AIC

1 - PROCEDURE DI REGISTRAZIONE DEI MEDICINALI

CENTRALIZZATA



AIC valida in tutta Europa

NAZIONALE



AIC valida nel Paese in cui è autorizzato

MUTUO RICONOSCIMENTO



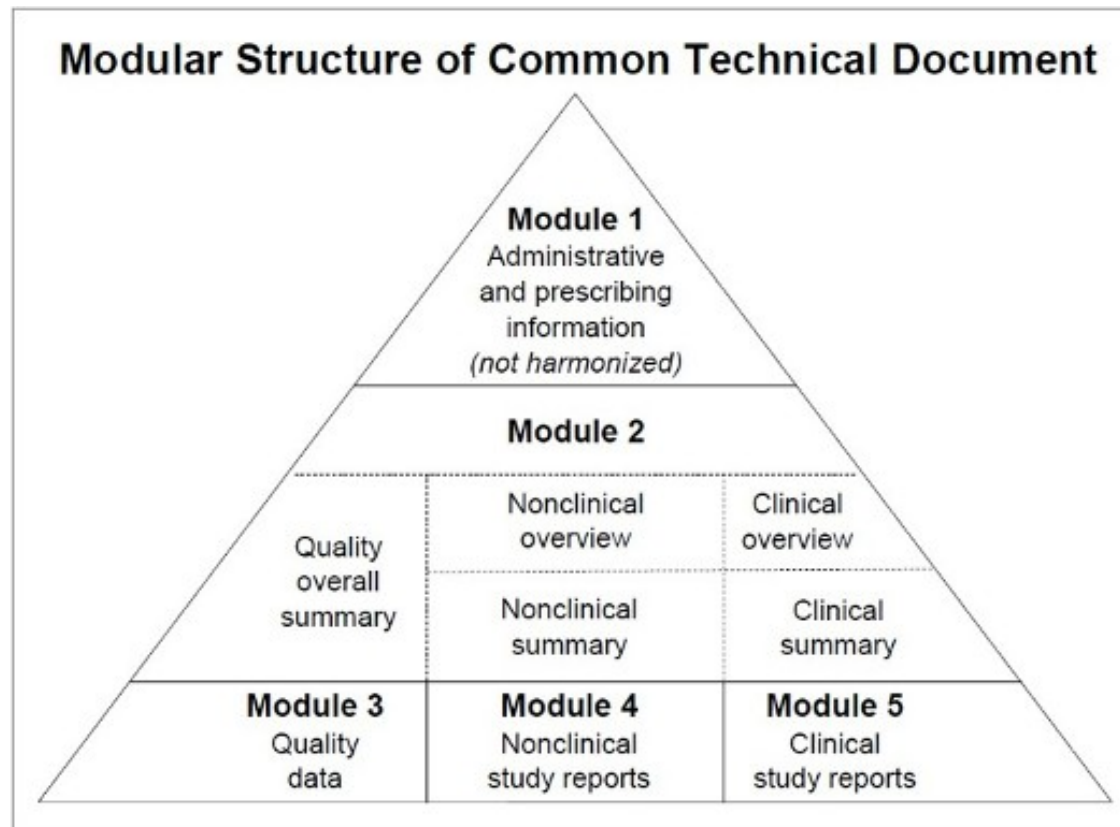
AIC richiesta per un medicinale già autorizzato con procedura nazionale

DECENTRATA



AIC richiesta contemporaneamente in diversi stati

Il richiedente l'A.I.C. , qualsiasi sia la procedura definita, deve presentare il CTD (Common Technical Document), ossia il dossier di registrazione del medicinale, organizzato in 5 moduli:




CONFRONTO CTD

BRANDED vs EQUIVALENTI

	Medicinale di riferimento	Medicinale generico
Modulo 1 – Informazioni amministrative	Completo	Completo
Modulo 2 – Riassunti	Completo	Completo
Moduli 3 - Qualità	Completo	Completo
Moduli 4 - Preclinica	Completo	Assente
Moduli 5 - Clinica	Completo	Assente – sostituito da studi di bioequivalenza


CTD medicinali innovativi e generici

Modulo 1 - Informazioni Amministrative		Moduli comuni a Innovativi e Generici
Modulo 2 - Riassunti del Dossier		
Modulo 3 - Qualità Documentazione chimico-farmaceutica e biologica, comprese le fasi della produzione		
Innovativi Modulo 4 - Studi preclinici Efficacia e Profilo di Sicurezza	Generici Modulo 5: Studi di Bioequivalenza (Clinical Study Report)	Moduli specifici



SPECIFICHE LINEE GUIDA EMA SULLA BIOEQUIVALENZA

- prodotti per uso topico⁽⁵⁾ e prodotti inalatori per asma e BPCO⁽⁶⁾
- forme farmaceutiche a rilascio modificato (orali e transdermici)⁽⁷⁾
- associazioni precostituite a dosi fisse⁽⁸⁾



SPECIFICHE LINEE GUIDA EMA SULLA BIOEQUIVALENZA

- i farmaci a basso indice terapeutico (es: antiepilettici, antiaritmici, antiasmatici)
- i farmaci con alta variabilità inter-individuale nell'assorbimento (es: tacrolimus e micofenolato di mofetile).

Guideline on the investigation of bioequivalence



4 TIPOLOGIE DI FARMACI

**Per cui NON SONO
NECESSARI STUDI DI
BIOEQUIVALENZA**



Soluzioni con stessa composizione qualitativa in principio attivo e solventi

**Per cui sono sufficienti
SOLO STUDI IN VITRO**



Formulazioni ad uso orale e rilascio immediato con:

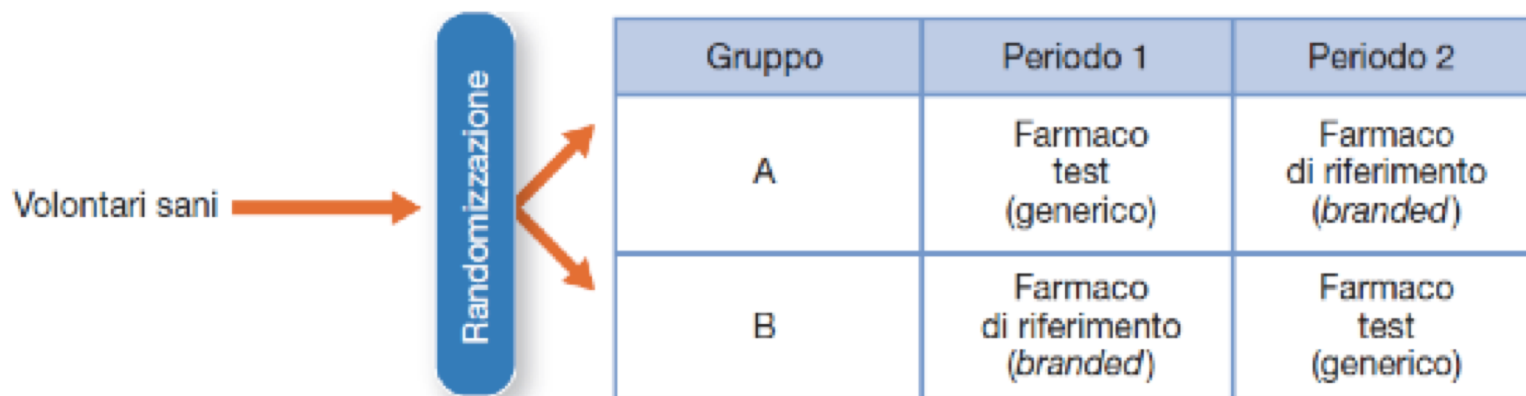
- ampio margine terapeutico
- buona solubilità e permeabilità intestinale
- assenza effetti degli eccipienti su velocità ed entità assorbimento sistemico

Per cui sono necessari
STUDI DI BIOEQUIVALENZA



Formulazioni ad azione sistemica

STUDIO CROSS-OVER



Per cui sono necessari studi di
FARMACODINAMICA
EFFICACIA
TOLLERABILITÀ



Prodotti ad uso locale
Prodotti ad uso inalatorio

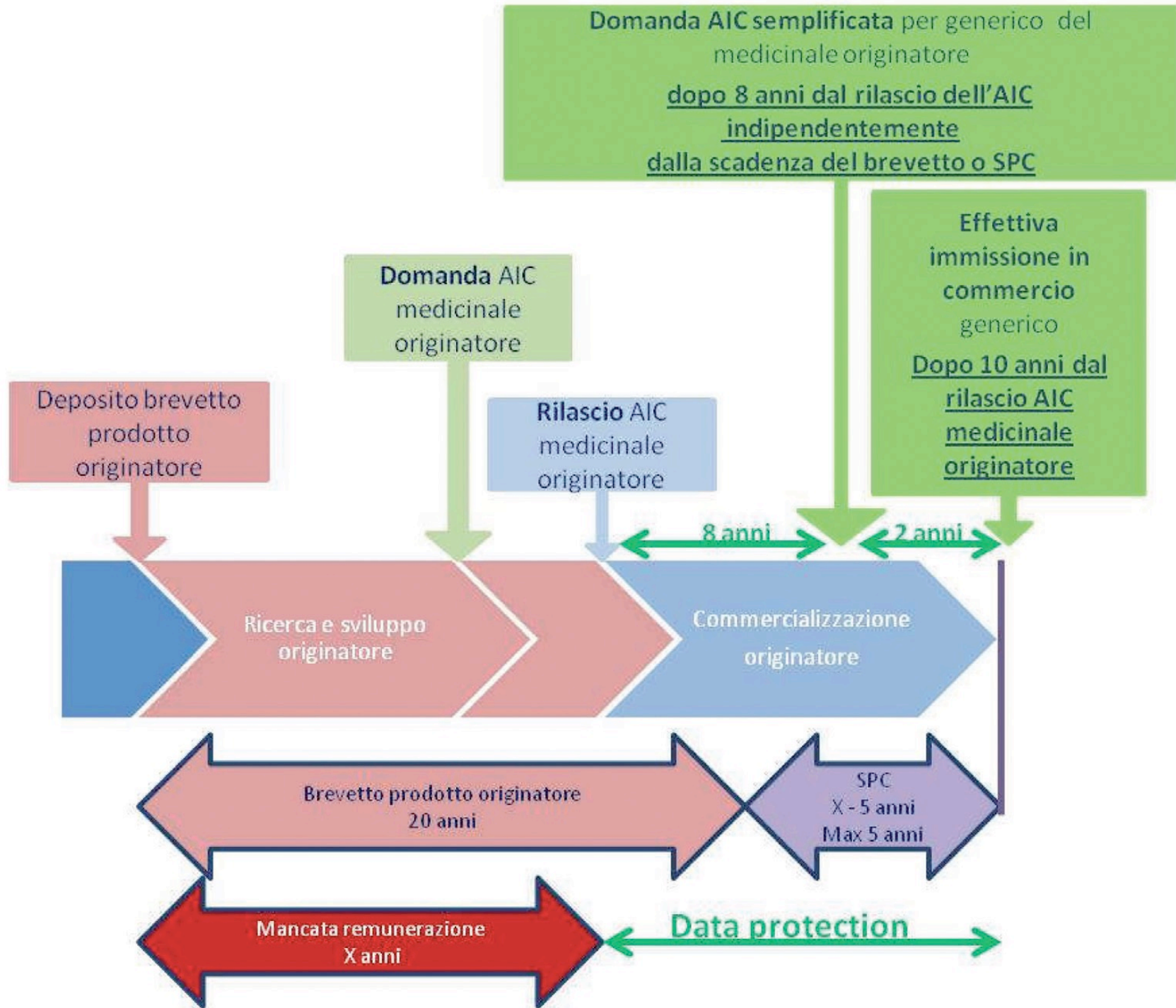


Autorizzazione all' immissione in commercio per i medicinali equivalenti

Criticità

La richiesta di A.I.C. di un medicinale equivalente...

- ➡ può essere effettuata NON PRIMA DELL'OTTAVO ANNO dal rilascio dell'A.I.C. dell'originator, ma l'effettiva immissione in commercio può avvenire dopo 10 a. dal rilascio dell'A.I.C. dell'originator e una volta scaduto il brevetto
- ➡ è SEMPLIFICATA: possono essere omessi
 - i dati relativi agli studi preclinici (farmacologici e tossicologici) in quanto già valutati per il corrispondente medicinale di riferimento;
 - i dati clinici di efficacia e sicurezza, in quanto sostituiti dagli studi di bioequivalenza.



3 - ESCLUSIVITÀ DI MERCATO

BREVETTO



**20 ANNI DAL
DEPOSITO**



EVENTUALE CCP





**MAX 5 ANNI OLTRE
SCADENZA
BREVETTUALE**

DATA PROTECTION



**COMMERCIALIZZAZIONE DEL
GENERICO AL 10° ANNO
DALLA CONCESSIONE
DELL' AIC PER ORIGINATOR**



- 
- 
- È possibile ottenere l'A.I.C. con procedura centralizzata per il generico solo se il corrispondente brand è stato autorizzato con tale procedura
 - Può essere presentata richiesta di A.I.C. per il generico con procedura nazionale anche qualora il medicinale di riferimento sia stato autorizzato con procedura decentrata e dunque solo in certi stati membri: è possibile quindi che sul mercato sia presente quindi solo il medicinale generico e non il brand.
 - Procedura di mutuo riconoscimento: consente proprio il rapido accesso al mercato anche dei medicinali generici ma a causa di essa possono esserci delle difformità nelle indicazioni terapeutiche con il medicinale di riferimento, in quanto uno stesso originator può avere indicazioni diverse nei vari stati membri.



Determinaz n. 687/2013, pag. 21:

Nuova approvazione con procedura
centralizzata di medicinali per uso umano
generici o equivalenti



Il medicinale generico VORICONAZOLO ACCORD entra in commercio con procedura centralizzata in quanto il corrispettivo medicinale di riferimento VFEND era già preventivamente autorizzato in tutta Europa ed autorizzato con la medesima procedura



Le indicazioni terapeutiche per i due medicinali sono le medesime

Si tratta di un principio attivo antifungino indicato per:

- Trattamento dell'aspergillosi invasiva
- Trattamento della candidemia in pazienti non-neutropenici
- Trattamento di infezioni gravi e invasive da *Candida* resistenti al fluconazolo (inclusa la *C. krusei*)
- Trattamento di infezioni micotiche gravi causate da *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.
- Profilassi di infezioni fungine invasive in pazienti ad alto rischio sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT Hematopoietic Stem Cell Transplant)

Clopidogrel: esempio di difformità indicazioni tra medicinale di riferimento e generici

- Il principio attivo “Clopidogrel” è un antiaggregante piastrinico ed è contenuto nella specialità medicinale “Plavix”
- Sono evidenti delle differenze nelle indicazioni terapeutiche tra il Plavix e alcuni dei suoi generici, dovute al fatto che molti di essi sono stati approvati con procedure di mutuo riconoscimento o decentrate.



il Plavix commercializzato in uno stato membro diverso dall'Italia e preso come riferimento nelle suddette procedure può avere delle differenze nelle indicazioni rispetto al Plavix autorizzato in Italia

PLAVIX

prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti adulti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata

sindrome coronarica acuta

**CLOPIDOGREL
SANDOZ**

**CLOPIDOGREL
RATHIOPHARM**

**CLOPIDOGREL
MYLAN**

prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti adulti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata

Confronto delle indicazioni terapeutiche

Plavix® (clopidogrel)

N° equivalenti in commercio: 13

ORIGINATORE	EQUIVALENTI
Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti affetti da infarto miocardico, ictus ischemico o arteriopatia obliterante periferica comprovata	Tutti gli equivalenti presentano la stessa indicazione dell'originatore
Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in associazione con ASA in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST	Indicazione mancante (12 equivalenti)



AIFA Prot. N. STD4/191.P, 16 febbraio 2011:

riporta: *“Le differenze di indicazione di Plavix e suoi generici sono il semplice risultato del fatto che molti dei generici del Plavix provengono da procedure europee di MRP/DC; essi hanno avuto come riferimenti il Plavix registrato da uno Stato membro diverso dall’Italia e possono essere autorizzati con indicazioni formulate in maniera diversa da quello del prodotto italiano. Il Plavix e i suoi generici non sono un’eccezione in quanto la differenza delle indicazioni terapeutiche è piuttosto la norma nelle procedure europee diverse dalla centralizzata. In questo contesto è possibile assicurare tutti che **la prescrizione di un medicinale al posto di un altro non costituisce una prescrizione off label perché la sostituibilità di un originatore (esempio Plavix) con un suo generico si basa sulla documentazione di bioequivalenza e non sull’esecuzione di studi preclinici e clinici.**”*

Estratto da lista di trasparenza

Principio attivo		Atorvastatina			C10AA05
Confezione di riferimento:		10 UNITA' 10 MG - USO ORALE			
Farmaco	Confezione	Prezzo riferimento 15 aprile 2011	Prezzo Pubblico 15 luglio 2015	Differenza	
Nota					
ATORVASTATINA GERM GERMED PHARMA S.P.A.	"10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL A/C: 40665010	€ 2,14	€ 2,14	€ 0,00	
ATORVASTATINA F.I.R.M F.I.R.M.A. S.P.A.	"10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PAJAL/PVC-AL A/C: 41399015	€ 2,14	€ 2,14	€ 0,00	
ATORVASTATINA TEVA TEVA ITALIA S.R.L.	"10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL A/C: 40234027	€ 2,14	€ 2,14	€ 0,00	
ATORVASTATINA DOC G DOC GENERICI S.R.L.	"10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVCIAL/PAJAL A/C: 39947027	€ 2,14	€ 2,14	€ 0,00	
TORVAST PFIZER LTD	"10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE A/C: 33007016	€ 2,14	€ 3,14	€ 1,00	
TOTALIP LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.	"10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE A/C: 33006014	€ 2,14	€ 3,14	€ 1,00	

Usa bene i farmaci

Farmaci equivalenti, un vantaggio per tutti



Una guida per imparare a utilizzare
correttamente i medicinali e conoscere
i benefici degli "equivalenti"

Oggi circola molta informazione riguardo i farmaci. Troppo spesso se ne parla in termini che alimentano false speranze o, al contrario, inutili allarmismi.

Ogni volta che si assume un farmaco, oltre ai benefici, occorre tener ben presente i rischi associati; la sua assunzione deve avvenire solo in caso di effettiva necessità.

Per questo motivo l'AIFA ritiene importante offrire al lettore alcuni elementi critici che lo potranno accompagnare verso un uso appropriato del farmaco. Verranno illustrate le domande che è giusto fare al proprio medico al momento di una nuova prescrizione e suggeriti comportamenti utili per la salute di tutti.

L'impiego dei farmaci equivalenti, introdotti sul mercato nel 2001 sotto il nome di "generici", negli ultimi anni è aumentato. Tuttavia, non è ancora sufficientemente diffusa la convinzione che si tratta di un medicinale che equivale in termini di qualità, efficacia e sicurezza al corrispettivo medicinale di marca. In realtà si tratta di medicinali che arrivano nelle nostre farmacie dopo essere stati sottoposti dall'AIFA agli stessi controlli di qualità di tutte le altre specialità e seguono precisi standard applicati in tutti i Paesi europei. Il costo inferiore degli equivalenti permette, inoltre, di indirizzare fondi e risorse per l'acquisto di farmaci innovativi e facilitano quindi l'accesso a nuove e costose terapie.

Queste poche pagine hanno l'ambizione di dare una serie di consigli utili per un uso razionale dei medicinali e rispondere a tutte le perplessità che oggi frenano l'uso di un'importante risorsa terapeutica quali i farmaci equivalenti.

DOTT. NELLO MARTINI
Direttore generale AIFA

È efficace e sicuro anche se costa meno

La garanzia che 'valga lo stesso degli altri farmaci', cioè che sia 'equivalente' è fornita dalle Agenzie del Farmaco Europee, che operano tutte secondo precisi criteri internazionali, uguali per tutti in Europa. In Italia qualità, efficacia e sicurezza sono garantiti dall'**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)**.



- L'AIFA verifica che i farmaci equivalenti siano efficaci, di elevata qualità, con un grado di purezza e di inalterabilità nel tempo pari ai farmaci "di marca".
- Le aziende farmaceutiche che producono i farmaci equivalenti devono rispondere agli stessi livelli di qualità di tutte le altre industrie farmaceutiche.
- Se un'azienda non risponde a tali e determinati standard, l'AIFA non permette che avvenga la produzione e la commercializzazione.

Dato che il principio attivo del farmaco equivalente è stato prescritto e assunto per più di 20 anni (tempo di durata del brevetto) da milioni di persone in tutto il mondo, esso presenta un profilo di sicurezza maggiore rispetto ai farmaci più recenti in quanto se ne conoscono meglio sia le reazioni avverse che la tollerabilità.



Farmacovigilanza per i medicinali equivalenti

- I farmaci equivalenti sono sottoposti ai controlli di qualità post-marketing e alla farmacovigilanza come tutti gli altri farmaci
- Le fonti attraverso le quali si tiene sotto controllo il profilo di sicurezza dei farmaci sono: segnalazioni spontanee, progetti di farmacovigilanza attiva, rapporti periodici di sicurezza delle aziende, studi clinici ed epidemiologici, letteratura scientifica, segnalazioni da parte delle aziende di eventuali casi di reazioni avverse.

Farmaci “me-too”

- Si tratta di medicinali strutturalmente molto simili ad un altri già noti: i loro effetti clinici dunque sono simili a quelli ottenibili con molecole già esistenti in commercio e appartenenti alla stessa classe farmacologica.

Esempio

CITALOPRAM: miscela degli isomeri R ed S; l'enantiomero R è inattivo

ESCITALOPRAM: singolo isomero ottico S ➡ a parità di dosaggio esercita un'attività maggiore rispetto al citalopram

- ★ **PRO** i principali benefici per il paziente possono riguardare la potenza farmacologica, quindi il possibile miglioramento dell'adesione al trattamento.
- ★ **CONTRO** nonostante la somiglianza strutturale con molecole già note, i loro effetti collaterali non sono sempre prevedibili e possono generare reazioni avverse inattese.

Caso CERIVASTATINA: insuccesso del farmaco “me too”

- Le statine, farmaco ipocolesterolemizzanti, hanno sempre manifestato anche se raramente l'effetto collaterale della rhabdmiolisi, un danno grave al muscolo scheletrico con conseguente distruzione delle cellule muscolari e rilascio nel torrente circolatorio di mioglobina, creatina ed altri metaboliti della cellula muscolare stessa
- La cerivastatina ha manifestato questo effetto avverso con una frequenza maggiore rispetto alle altre statine



l'FDA ne annunciava il ritiro volontario da parte di Bayer nel 2001, a causa di 31 casi di morte dovuti a grave rhabdmiolisi associata all'uso di cerivastatina, di cui 12 con uso concomitante di gemfibrozil

MEDICINALI A BREVETTO SCADUTO

ORIGINE
BIOLOGICA

BIOSIMILARI

- Principio attivo analogo
- Importanza processo di produzione
- *Similarità* sulla base di un esercizio di comparabilità

ORIGINE
CHIMICA

EQUIVALENTI

- Stessa composizione quali-quantitativa in **PRINCIPIO ATTIVO**
- Stesse **FORMA FARMACEUTICA** e **VIA di SOMMINISTRAZIONE**

BIOEQUIVALENZA

I BIOSIMILARI

FARMACI BIOSIMILARI vengono definiti dall'EMA (Europea Medicines Agency) come *molecole simili a un farmaco biologico di riferimento per il quale sia scaduta la copertura brevettuale.*



È il successor di un farmaco biologico con cui è confrontabile in termini di:

qualità, efficacia, sicurezza

FARMACI BIOLOGICI

→ prodotti utilizzando organismi viventi, o da essi derivati, mediante biotecnologie

FARMACO BIOLOGICO ORIGINATORE

→ usato come medicinale di riferimento per lo sviluppo di farmaci biosimilari

FARMACI BIOSIMILARI

→ farmaci biologici che possono essere commercializzati quando scadono i brevetti relativi al farmaco biologico originatore



What are '*Biologicals*'?

- *Vaccines (Toxins/Toxoids)*
- *Blood products*
- *Cytokines and related*
- *Hormones*
- *Monoclonal Antibodies*

→ ***Compounds, made by bioorganisms
(nowadays recombinant)***



What are '*Biologics*'?

- *Vaccines (Toxins/Toxoids)*
- *Blood products*
- *Cytokines and related*
- *Hormones*
- *Monoclonal Antibodies*

**→ *Compounds, made by bioorganisms
(nowadays recombinant)***

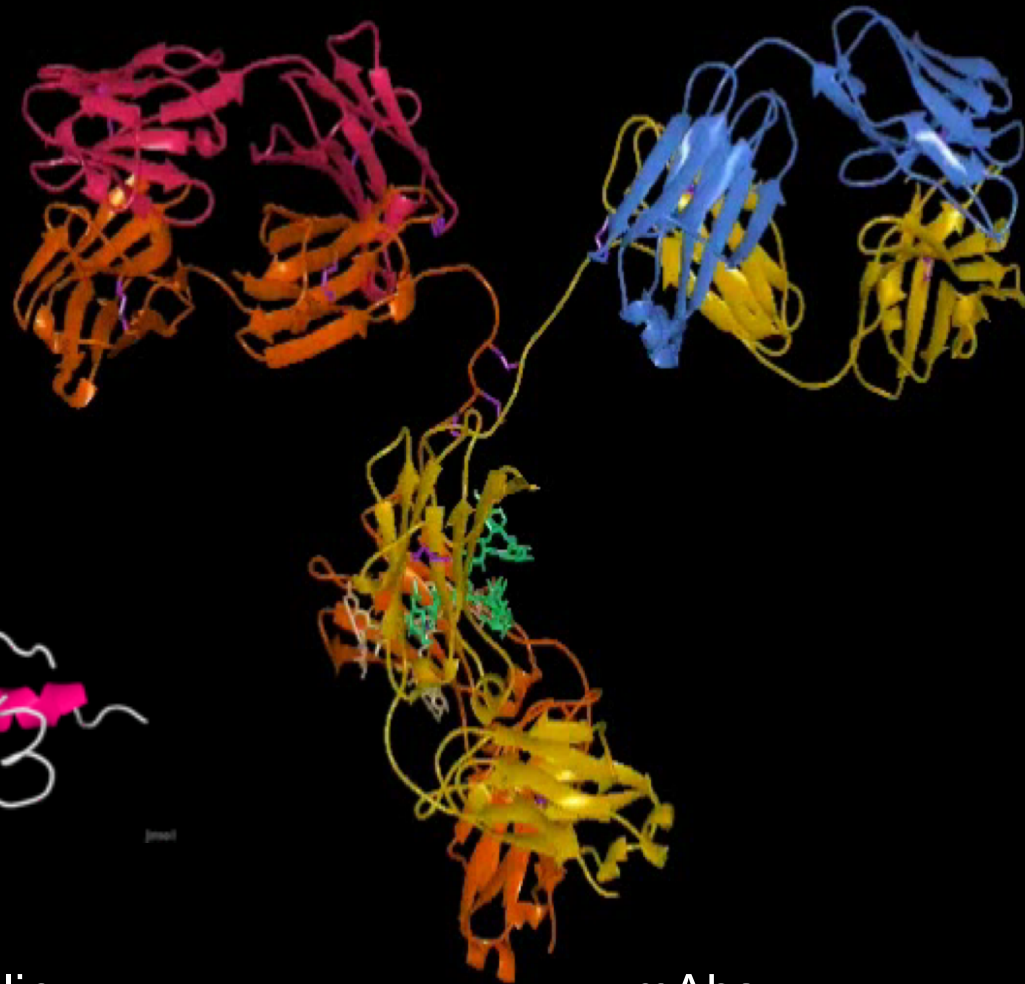
Relative complexity of biologic agents



Aspirin



Insulin



mAbs

I BIOSIMILARI

I produttori di biosimilari devono quindi dimostrare:

- La *comparabilità del farmaco* definita come la somiglianza del farmaco con il prodotto originale di riferimento.
- La *similarità del farmaco* definita come la ripetibilità del processo produttivo.

I BIOSIMILARI

- La complessità del processo produttivo di un biosimilare fa sì che tali molecole non siano perfettamente identiche al farmaco di riferimento, possono differire in numerosi aspetti (struttura primaria e/o di ordine più elevato, pattern di glicosilazione, carica, dimensione).
- I biologici simili non sono medicinali generici perché si attende che siano presenti sottili differenze fra prodotti provenienti da produttori diversi o rispetto ai prodotti di riferimento

DIFFERENZA tra MEDICINALE EQUIVALENTE e BIOSIMILARE

FARMACI BIOSIMILARI

- Sono **medicinali biologici** prodotti applicando una tecnica di produzione nota, ma sono tanti i parametri che possono determinare i cambiamenti del prodotto medicinale
- Rispetto all'originator deve avere le **stesse proprietà fisico-chimiche e biologiche e stessa forma farmaceutica**
- Deve **dimostrare la similarità e comparabilità** rispetto al prodotto di riferimento dimostrata in studi clinici e preclinici
- **Dossier completo: farmacologico, pre-clinico e clinico**
- **Non iscrizione alle liste di trasparenza: non possibilità di sostituzione automatica**

FARMACI EQUIVALENTI

- Sono medicinali di **origine chimica** con la **stessa composizione qualitativa e quantitativa del p.a.** e la **stessa forma farmaceutica**
- Tra i due medicinali si devono eseguire **studi appropriati di bioequivalenza con studi di bioequivalenza per tutte le indicazioni**
- **Non sono richiesti studi clinici di efficacia**
- **Dossier breve: farmacologico e studi di bioequivalenza**
- Iscrizione su **liste di trasparenza: possibilità di sostituzione**


DIFFERENZA tra MEDICINALE BIOLOGICO e DI SINTESI

FARMACI BIOLOGICI

- hanno **dimensioni da 100 a 1000 volte maggiori** di quelle di sintesi
- struttura molecolare complessa**, necessitano la somm. parenterale ed hanno **maggiore immunogenicità**
- in fase di produzione possono andare incontro a modifiche post-traslazionali** che ne indirizzano l'attività biologica
- ogni fase produttiva è di difficile riproducibilità**: processi, sorgenti diversi, modifiche delle procedure potranno indurre variabilità nelle proprietà biologiche modificando qualità, caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche ed attività

FARMACI DI SINTESI

- hanno **basso P.M.** (50-100 Dalton)
- relativamente **semplici da sviluppare** per la disponibilità di **metodiche standardizzate** e la conoscenza dell'intero processo di reazione, che garantiscono la **riproducibilità del processo produttivo**
- tecniche analitiche precise che consentono di **identificare esattamente la molecola** e la presenza di **impurezze** nel prodotto finito



Poiché i farmaci biologici contengono molecole a più alto peso molecolare rispetto ai farmaci convenzionali e ciascun biologico ha una serie di caratteristiche che presentano una certa variabilità, il processo di approvazione e registrazione è molto più complesso rispetto a quello necessario per i farmaci generici.

ESERCIZI DI COMPARABILITÀ

Tutti i biosimilari devono essere valutati ricorrendo a un esercizio di comparabilità.

La comparabilità con un prodotto biologico di riferimento è il principio fondamentale alla base dello sviluppo e dell'autorizzazione di qualsiasi biosimilare. Ciò è valutato mediante un esercizio di comparabilità. Lo scopo di questo esercizio, che può richiedere diversi anni, è quello di **garantire che il prodotto biosimilare corrisponda al proprio prodotto di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza.**

I **requisiti** esatti di tali esercizi sono stabiliti dall'autorità preposta al rilascio delle autorizzazioni l' **EMA** l'Agenzia europea per i medicinali.



Biosimilar medicine in general; EMA

Requirements for authorisation of biosimilar medicines:

- For biosimilar medicines, the company needs to carry out studies to show that the medicine:
 - is similar to the reference medicine
 - does not have any meaningful differences from the reference medicine in terms of quality, safety or efficacy
 - **EMA has very high demands regarding similarity/comparability ie. physiochemical and biological characterization, immunogenicity, PK/PD studies etc. → “no easy solutions...no fast track approval...”**

Passaggio 1: Compatibilità della qualità

Ciò richiede un programma di caratterizzazione approfondita che mette a raffronto gli attributi fisico-chimici e biologici del biosimilare proposto con quelli del suo prodotto di riferimento.

Passaggio 2: Comparabilità non clinica

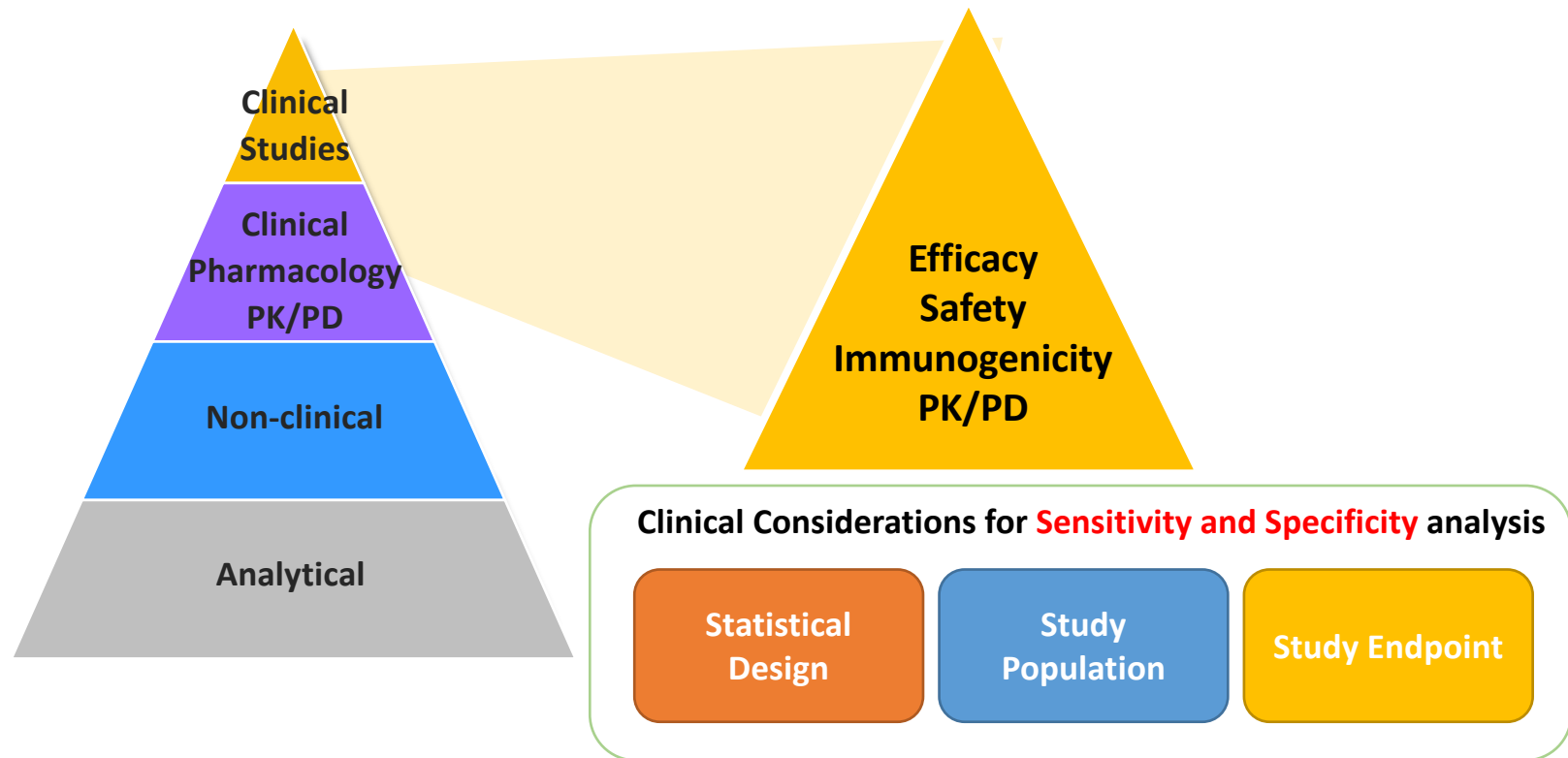
Come succede per qualsiasi farmaco biologico, i biosimilari proposti devono essere sottoposti a studi pre-clinici prima di potere condurre trial sugli esseri umani. I dati relativi ai biosimilari sono solitamente ottenuti tramite un programma di test *in vitro*, unitamente a studi di tossicità a dosi ripetute, di farmacocinetica e farmacodinamica in modelli animali. Sono condotti test anche sulla tolleranza locale.

Passaggio 3: Comparabilità clinica

Un biosimilare proposto deve dimostrare di essere clinicamente comparabile al proprio biologico di riferimento in termini di efficacia e sicurezza. Ai fini di una descrizione particolareggiata delle informazioni cliniche, è necessario tenere conto dei dati di comparabilità esistenti, quali le caratteristiche fisico-chimiche, i saggi di legame al recettore e i risultati dei test su modelli animali. Maggiore è la somiglianza tra un prodotto di riferimento e il suo biosimilare, minore è la quantità di dati di compatibilità clinici richiesti dai regolatori.

Clinical Considerations for Establishing Biosimilarity

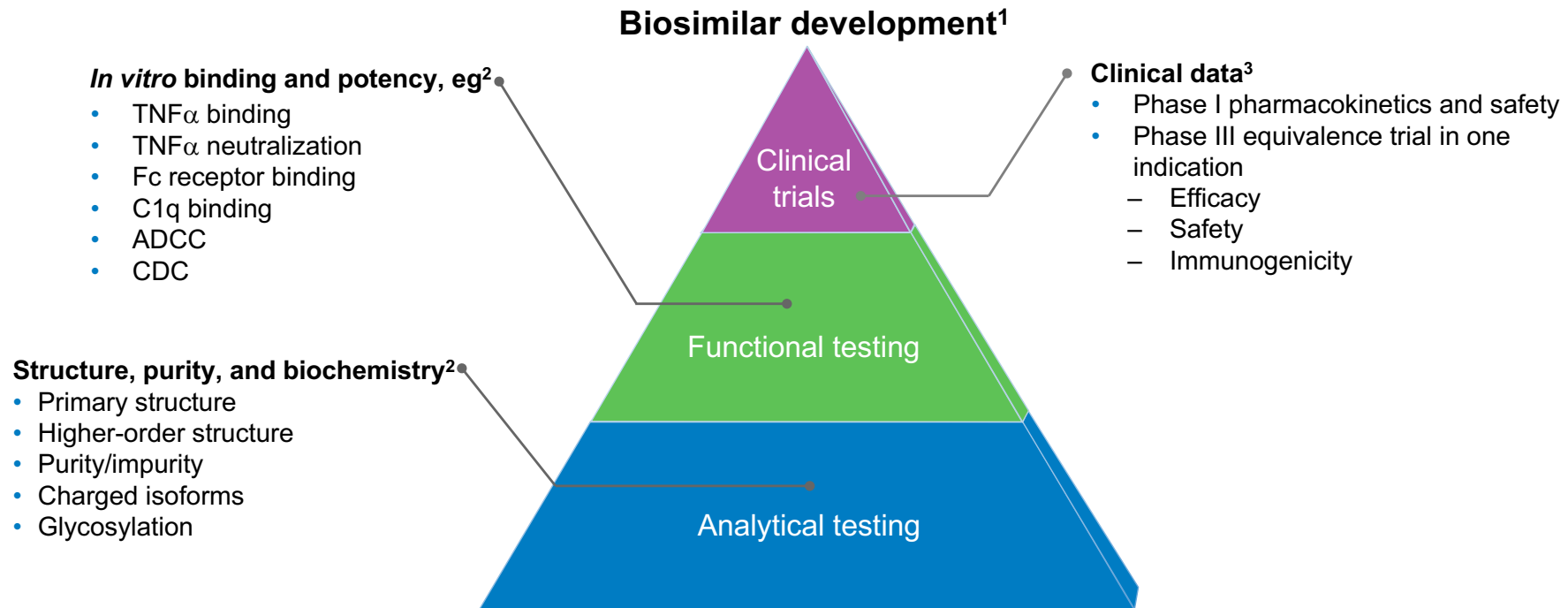
- Biosimilar development consists of a step-wise comparison to build 'totality of evidence'^{1,2}
- Clinical parameters include: Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), efficacy, safety, and immunogenicity²



1. EMA Guideline on similar biological medicinal products_2012.

2. FDA Guidance for Industry: Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product_2015 Apr.

Rigorous preclinical testing is performed as part of the “totality of the evidence” approach



1. FDA. Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference protein product. Guidance for industry, 2015;

2. EMA. Guideline on similar biological medicinal products, 2014;

3. FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry, 2015.

ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity;
C1q, complement factor 1q;
CDC, complement-dependent cytotoxicity;
Fc, fragment crystallizable;
TNF α , tumor necrosis factor α .

PRODOTTO DI RIFERIMENTO

Target /
Quality
by design
(progettazione)

Qualità
(pacchetto dati
indipendente)


Comparabilità
chimico-fisica
e biologica

Studi non
clinici
comparativi

Studi clinici
comparativi

Piano di
gestione del
rischio

LO SVILUPPO DEI FARMACI BIOSIMILARI È ESSENZIALMENTE COMPARATIVO



La regolamentazione sui farmaci biosimilari

Una volta stabilito il quadro normativo per i farmaci biosimilari, l'EMA, congiuntamente al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), al Gruppo di Lavoro sulle Biotecnologie (BWP) e al Gruppo di Lavoro sui Medicinali Biosimilari (BMWP), ha pubblicato le Linee Guida specifiche, relative a tutti gli aspetti dello sviluppo, della produzione e dei test sui farmaci biosimilari. Queste sono state redatte dopo una consultazione con tutti i soggetti interessati, incluse le agenzie regolatorie nazionali, i gruppi di consulenza scientifica, l'industria, i medici e le associazioni dei pazienti.

LINEE GUIDA RILEVANTI PER I FARMACI BIOSIMILARI

LINEE GUIDA GENERALI SUI BIOSIMILARI

- ASPETTI GENERALI
- ASPETTI INERENTI LA QUALITÀ
- ASPETTI DI NATURA NON CLINICA E CLINICA

LINEE GUIDA SUI BIOSIMILARI SPECIFICHE PER PRODOTTO

Insulina

Somatropina

G-CSF

EPO

LMWH

IFN-alpha

FSH

IFN-beta

mAb


ALTRE LINEE GUIDA RILEVANTI PER I BIOSIMILARI

- COMPARABILITÀ - ASPETTI INERENTI LA QUALITÀ
- COMPARABILITÀ - ASPETTI DI NATURA NON CLINICA E CLINICA
- IMMUNOGENICITÀ



Valutazione dell'immunogenicità

E' la capacità di una specifica sostanza di indurre una risposta immunitaria indesiderata, scatenata da più di un singolo fattore. La risposta immunitaria è complessa e, oltre alla formazione di anticorpi, altri eventi, come l'attivazione delle cellule T o l'attivazione della risposta immunitaria innata, potrebbero contribuire ad un'eventuale possibile risposta avversa. In molti pazienti una risposta immunitaria non determina alcuna conseguenza clinica. Tuttavia, esiste la possibilità di reazioni immunitarie generali che potrebbero provocare sintomi allergici o anafilassi. Inoltre, le risposte immunitarie possono provocare reazioni che determinano una perdita dell'effetto del medicinale o, in casi molto rari, reazioni che determinano un aumento dell'attività del sistema immunitario.



L'immunogenicità può essere influenzata da fattori correlati al medicinale stesso, compresi il processo di fabbricazione e la formulazione, nonché da fattori correlati alla suscettibilità individuale di un paziente, alla patologia e al metodo terapeutico, compreso lo stato immunitario dei pazienti oncologici e alla via di somministrazione

L'immunogenicità dei farmaci biologici spesso non può essere completamente prevista mediante studi pre-clinici in vitro ed in-vivo; studi clinici di immunogenicità sono pertanto necessari prima dell'approvazione e talvolta anche dopo l'approvazione stessa.



OTTENIMENTO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per qualsiasi prodotto derivato da biotecnologie deve essere presentata all'Agenzia Europea per i Medicinali e valutata mediante la procedura centralizzata

Il dossier di registrazione di un farmaco biosimilare contiene i dati indicati nelle linee guida scienti che specifiche per quel prodotto

TABELLA 2 > DATI RICHIESTI PER UNA DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DA PRESENTARE ALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

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.

FARMACOVIGILANZA

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).

Fase III trials of present two EMA approved trastuzumab biosimilars → Ontruzant and Herzuma (*more to come*)

Trial objective: Establish equivalence with originator trastuzumab (Herceptin) - *NB Chemotherapy not explicit mentioned*

DRUG (Company)	SETTING	PRIMARY OBJEKTIVE	TRIAL	N	OUTCOME
Ontruzant (SB3) biosimilar trastuzumab (Samsung Bioepis)	Early breast cancer, neoadjuvant treatment	breast pathologic complete response (bpCR)	Phase III equivalence study ¹	800	Equivalence demonstrated between SB3 and originator trastuzumab for primary objective ie. breast pathologic complete response (bpCR). Safety and immunogenicity comparable.
Herzuma (CT-P6) biosimilar trastuzumab (Celltrion)	Early breast cancer, neoadjuvant treatment	pathologic complete response (pCR)	Phase III equivalence study ²	549	Equivalence demonstrated between CT-P6 and originator trastuzumab for primary objective ie. pathologic complete response (pCR). Adverse events were similar.



Important Biologics have already lost or are about to lose exclusivity

Global Top 10 Biologics Sales

US\$ MAT Q3 2017

