



XXXI CONGRESSO NAZIONALE SIFO
CAGLIARI 6-8 OTTOBRE 2010

GENERICI E BIOSIMILARI A CONFRONTO: PROBLEMATICHE FARMACOLOGICHE E REGOLATORIE

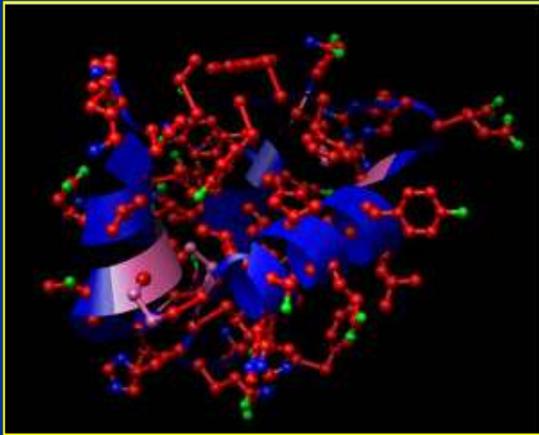
DOTT.ssa ENRICA MARIA PROLI

DOTT.ssa ELENA JACOBONI

COSA SONO I FARMACI BIOLOGICI?

Sono prodotti o derivati a partire da un organismo vivente.

Macromolecole bioattive di natura proteica, polinucleosidica, ottenute per via tecnologica.



1982

INSULINA

Prodotta attraverso un meccanismo di trasduzione genica da un batterio.
E' il primo farmaco biologico approvato dalla FDA.

1983

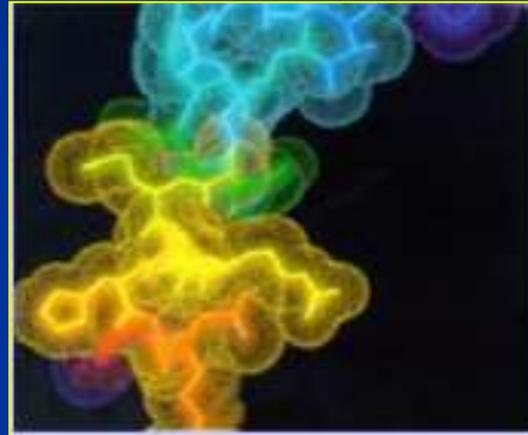
ORMONE DELLA CRESCITA

Inizialmente prodotto dall'estrazione dell'ormone dalla ghiandola pituitaria di cadavere, successivamente prodotto utilizzando tecniche di DNA ricombinante

1986

VACCINO EPATITE B

Primo vaccino autorizzato dalla FDA, prodotto con tecniche di ingegneria genetica

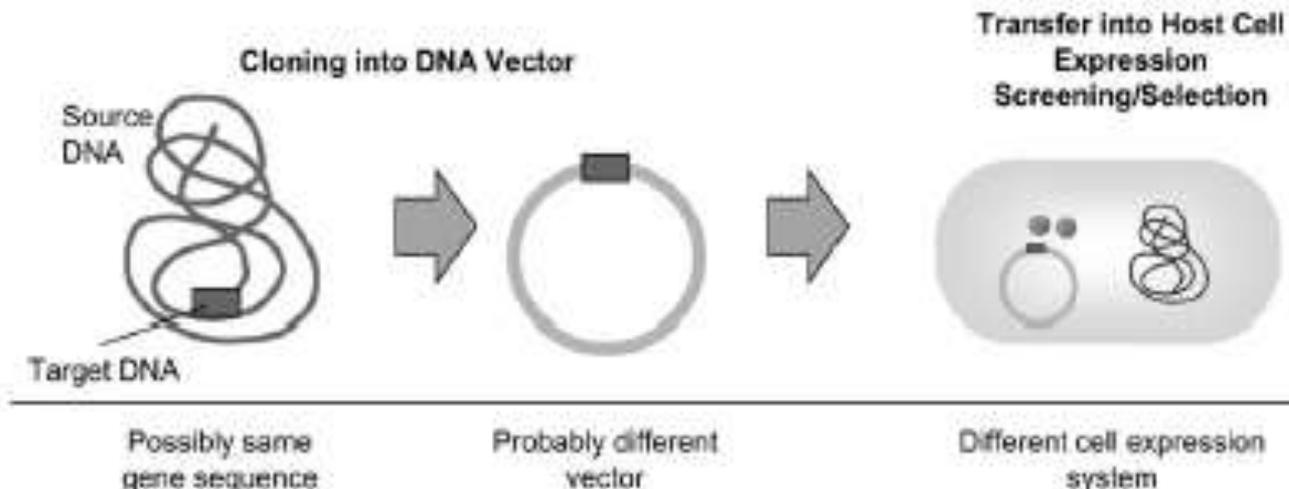


DIFFERENZE TRA GENERICO E BIOSIMILARE

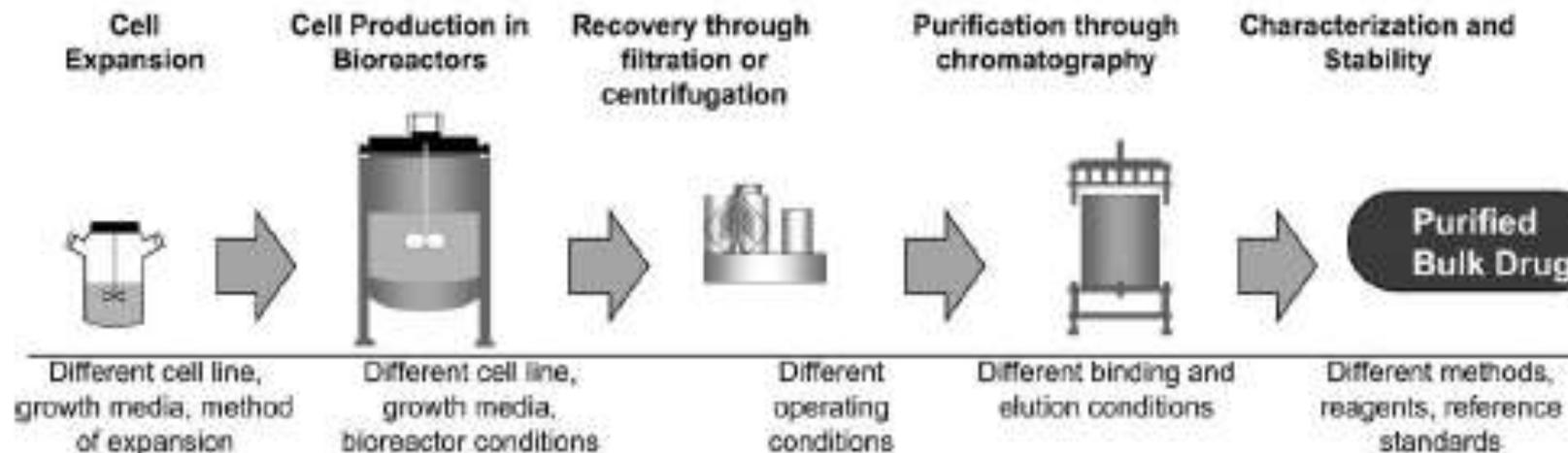
- **Generico** → la copia di un farmaco di sintesi chimica il cui processo è standardizzato e costantemente riproducibile grazie alle metodiche analitiche attualmente disponibili
- **Biosimilare** → “*A medicinal product is **essentially similar** to an original medicinal product where it satisfies the criteria of having the same **qualitative** and **quantitative** composition in terms of active principles, of having the same **pharmaceutical form** and of being **bioequivalent**, unless it is apparent in the light of scientific knowledge that it differs significantly from the original product as regards **safety** or **efficacy**”*. (EMA CPMP/EWP/QWP/1401/98)



Cloning and Protein Expression



Protein Production, Purification and Validation



Recombinant protein production: sources of variation between manufacturers.

EXPIRATION DATE

OFF PATENT

Epoetina alfa

Epoetina beta

IFN alfa-2A

IFN alfa-2D

IFN beta-1B

ALDESLEUKIN

SOMATROPIN

FILGRASTIM

2010

CETUXIMAB

2010

ETANERCEPT

2011

INFLIXIMAB

2012

IFN beta-1A

2013

RITUXIMAB

2014

TRASTUZUMAB

2016

DARBEOETIN

2019

BEVACIZUMAB

BIOSIMILARI

- Proteine : dimensioni molto elevate
- Processo di produzione complesso e non facilmente riproducibile :
 - glicosilazione, fosforilazione, ecc
 - miscela di isoforme
- Induzione di anticorpi → diverso risultato clinico (recidive)
- Immunogenicità (EPO α e eparina a basso PM)

COMPARABILITA'

GENERICI

- Piccole molecole ottenute per sintesi chimica
- Identificato attraverso tecniche sperimentali precise (anche eventuali impurezze): spettrofotometria di massa e RMN
- Sintesi ripetibile in laboratori diversi

EQUIVALENZA TERAPEUTICA



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#)

[ARTICLES ▾](#)

[ISSUES ▾](#)

[SPECIALTIES & TOPICS ▾](#)

[FOR AUTHORS ▾](#)

ORIGINAL ARTICLE

Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy

Charles L. Bennett, M.D., Ph.D., M.P.P., Stefano Luminari, M.D., Allen R. Nissenson, M.D., Martin S. Tallman, M.D., Stephen A. Klinge, B.A., Norene McWilliams, J.D., M.P.H., June M. McKoy, M.D., J.D., M.P.H., Benjamin Kim, M.D., E. Allison Lyons, B.A., Steve M. Trifilio, R.P.H., Dennis W. Raisch, Ph.D., Andrew M. Evens, D.O., Timothy M. Kuzel, M.D., Glen T. Schumock, Pharm.D., M.B.A., Steven M. Belknap, M.D., Francesco Locatelli, M.D., Jérôme Rossert, M.D., Ph.D., and Nicole Casadevall, M.D.

N Engl J Med 2004; 351:1403-1408 | September 30, 2004

[Abstract](#)

[Article](#)

[References](#)

[Citing Articles \(60\)](#)

[Letters](#)

BIOSIMILARI

- Molti farmaci solo fascia H
- Non inseriti nelle liste di trasparenza
- Riduzione del prezzo di costo del 17-20% (non posso spingere troppo su abbattimento causa perdita di qualità)

- Durata del brevetto: fino a 25 anni (in media 20)

GENERICI

- Liste di trasparenza
- Riduzione del prezzo del 20%

- Durata del brevetto: 20 anni + 5 anni eventuali (certificato di protezione supplementare)

SOSTITUIBILITA'

- Per i generici è sempre possibile tranne se esplicitamente espresso dal medico
- Per i biosimilari la sostituibilità è affidata al medico:
 - lievi differenze determinano impatto clinico evidente
 - necessità di linee guida
- Vietata in Italia , Francia e Spagna
 - Per EMEA *only qualified healthcare professional* (QHP)
 - Per FDA anche non QHP
- Permessa per i pazienti naive, no switch (criteri scelta pazienti-studi in doppio cieco)

SEZIONE : [Home](#) / [News](#) / [Primari oncologi: subito legge per biosimilari](#)

Primari oncologi: subito legge per biosimilari

Roma, 13 maggio 2010 - Serve approvare al più presto una legge che chiarisca le modalità di utilizzo dei farmaci biosimilari. È l'appello che lanciano gli oncologi del Cipomo (Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri). "I biosimilari non possono essere sostitutivi" automaticamente dei farmaci biotecnologici originari, ha sottolineato Francesco Di Costanzo, direttore della Struttura complessa di Oncologia Medica di Careggi a Firenze e coordinatore di una task force della Cipomo che ha stilato un 'vademecum' per tutti gli oncologi sugli usi, i rischi, e la disciplina normativa dei biosimilari in oncologia.

Va chiarito prima di tutto, "e lo faceva la legge Cursi presentata tre anni fa e rimasta solo una proposta", che "i biosimilari non vanno introdotti nelle terapie di pazienti già in trattamento, ma nei nuovi pazienti" perché l'attività di questi farmaci "può essere differente rispetto all'originator" per "la complessità della loro produzione". Un biosimilare, insomma, "può avere differenti modalità di azione e allo stesso tempo diversi effetti collaterali, diverse tossicità".

Peraltro, ha aggiunto, "non è detto che questi farmaci determinino un effettivo risparmio per le aziende": gli originator infatti "sono spesso venduti ormai agli ospedali con un prezzo già scontato del 50% e poi nelle gare ridotto ulteriormente del 30%-50%".

La Cipomo si augura infine che anche l'Aifa si faccia carico del problema, spingendo nella direzione di "una maggiore sperimentazione dei biosimilari" che andrebbero trattati "come nuovi farmaci" e non come "i farmaci generici" una volta liberalizzati per la scadenza dei brevetti.

AZIENDE DI BIOSIMILARI- COMPETENZE

Biosimilari:

Investimenti elevati

Produzione
biotecnologica

Ricerca clinica

Farmacovigilanza

Marketing

Promozione specialistica

Generici:

Brevetti

Regolatorio

Esperienza

Produzione a basso costo

PROCEDURA CENTRALIZZATA

LINEE GUIDA

- “comparability exercise” tra biosimilare e originator (quality, safety, efficacy)
- Studi comparativi di PK e PD (profilo impurezze; PK: assorbimento, clearance, emivita; PD: marker clinicamente rilevanti, studi di correlazione PK/PD, studi di relazione dose- risposta)
- Trial comparativi sull’efficacia clinica e valutazioni sull’immunogenicità
- *Annex* con piani specifici per ogni singola molecola
- *Pharmacovigilance Plan*

BIOSIMILARI E LA LEGGE ...

- “Non utilizzabilità del concetto di medicinale generico e per definizione equivalente per i farmaci biologici o biotecnologici nello stesso in cui vale per i farmaci prodotti a mezzo di sintesi chimica” Consiglio di Stato parere n. 1992/2006 e Min. Salute 2007
- “... alla luce della disciplina di cui all’art. 10 del d.lgs. N.219 del 2006, deve ritenersi sussistente una regola che ammette la comparabilità delle sostanze contenute nei farmaci biologici o biotecnologici , di replica ed originatore, e degli effetti terapeutici delle stesse” Consiglio di Stato, sentenza 1271/2009
- Generici  equivalenza terapeutica in base alla ATC
- Biosimilari  equivalenza terapeutica in base alle evidenze cliniche disponibili

Disegno di legge: 1875 (nov. 2009)

DISEGNO DI LEGGE

Art. 1.

1. All'articolo 7 del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, sono apportate le seguenti modificazioni:

a) al comma 1 è aggiunto, in fine, il seguente periodo: «Il presente comma non si applica ai farmaci biosimilari e tra farmaci biologici e biotecnologici appartenenti alla stessa classe, come definiti ai sensi dell'articolo 10, comma 7, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.»;

b) dopo il comma 4 sono aggiunti i seguenti:

«4-bis. In ogni caso, le disposizioni di cui ai commi 2, 3 e 4 non sono applicabili ai farmaci biosimilari, come definiti ai sensi dell'articolo 10, comma 7, del decreto legislativo n. 219 del 2006, per cui non è consentito provvedere alla sostituzione in farmacia del farmaco biologico e biotecnologico di riferimento con il corrispondente farmaco biologico e biotecnologico essenzialmente simile.

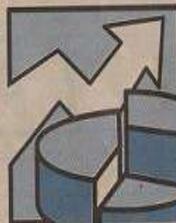
4-ter. Al fine di mantenere la centralità della figura del medico nella scelta della terapia appropriata, si esclude la sostituibilità dei farmaci biosimilari e quella tra farmaci biologici e biotecnologici appartenenti alla stessa classe, anche nell'ambito dei processi di acquisto delle strutture sanitarie, nel rispetto del principio della non equivalenza terapeutica».

2. Le disposizioni di cui al comma 1 non devono comportare nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio dello Stato.

Ordinanza cautelare del Tar Lombardia sulla struttura delle gare d'appalto per le forniture

Biosimili, armi pari col brand

Nuova linea per la giustizia amministrativa: lotto unico, vinca il migliore



GARE PUBBLICHE

mento che non fa una grinza e che sarà probabilmente ricordato come un nuovo punto d'approdo della giurisprudenza amministrativa in tema

Le gare d'appalto di forniture farmaceutiche, in cui il prodotto originario è messo in concorrenza con i biosimili, sono state oggetto di una sentenza che ha stabilito la parità tra i due prodotti. La sentenza, emessa dal Tar di Milano, ha respinto le argomentazioni difensive a vantaggio dell'indicazione originaria, in un momento di tensione per le gare di appalto.

La sentenza (n. 653 del 1° luglio 2010) con cui ha accolto la domanda di sospensione di gara presentata dalla multinazionale Hospira, leader mondiale dei generici iniettabili contro le aziende ospedaliere Fondazione Macchi di Varese, S. Antonio Abate di Gallarate, ospedale di Circolo di Busto Arsizio e la Janssen-Cilag. Materia del contendere la struttura di un bando di gara pubblicato in aprile e le relative norme di partecipazione e il capitolato speciale per la fornitura triennale di medicinali per le tre strutture.

Ricono accolto dai giudici milanesi che hanno riconosciuto il "vulnus" per l'azienda produttrice di biosimili per l'impossibilità di partecipare alla gara riguardante il lotto dell'originator, in assenza di esplicite indicazioni di non fungibilità sul piano terapeutico del prodotto originator con il biosimilare. "Il rapporto tra le quantità triennali dell'uno e dell'altro è di 1 a 9", hanno annotato i giudici, sottolineando che "la gara sottrae il 90% della fornitura, chiesta in originator, al confronto concorrenziale". Un ragiona-

mento che non fa una grinza e che sarà probabilmente ricordato come un nuovo punto d'approdo della giurisprudenza amministrativa in tema

mento che non fa una grinza e che sarà probabilmente ricordato come un nuovo punto d'approdo della giurisprudenza amministrativa in tema

Sara Todaro

TOSCANA/ Una delibera sulle procedure pubbliche d'acquisto dei farmaci biologici off-patent

La concorrenza in un unico lotto deve essere la regola e la garanzia di un lotto separato per l'originator deve basarsi su motivazioni tecniche specifiche

Gli "biosimili" da dispensare a carico del Servizio sanitario regionale, sostituibilità "motivata" da parte del medico prescrittore e recupero degli eventuali costi extra affidato ai manager delle aziende sanitarie. Così, con una delibera approvata e che farà senz'altro discutere (Dg n. 522 del 7 luglio 2010), la Regione Toscana ha deciso di intervenire in materia di uso corretto ed efficace delle risorse destinate alla salute, traendo vantaggio dall'immersione in commercio di farmaci conosciuti importanti principi attivi di origine biologica a breveto scaduto.

La delibera - approvata in data 7 luglio 2010 - stabilisce che nelle procedure di acquisto dei biosimili dovranno essere indicate la composizione, le indicazioni terapeutiche, le modalità di somministrazione, le dosi e le avvertenze. In particolare, la delibera prevede che la gara di acquisto di un lotto separato per l'originator deve basarsi su motivazioni tecniche specifiche. Altrimenti si trucca la concorrenza.

Quest'ultimo - per qual volta in cui decisa terapia già in corso ad altra azienda dovrà con una relazione individuale di appartenenza. Vincitori i medici soprattutto alla luce delle norme contenute nella delibera: il Servizio sanitario regionale non si farà carico di eventuali oneri economici extra dovuti alla mancata applicazione della nuova disciplina e spetterà ai Dg delle aziende sanitarie attuare il "recupero costi".

La delibera affonda le radici nelle norme della Finanziaria 1998 (L. 449/97) e della legge 388 del 2000 in tema di monitoraggio delle prescrizioni

re: la prima in particolare prevedeva che Regioni, Asl e Ao fossero tenute ad adottare azioni correttive nei casi di ingiustificato scostamento dai valori standard nazionali o locali, anche attraverso "interventi di formazione indirizzato e coordinamento degli operatori e dei medici del Ss". Ma fa riferimento anche al parere espresso dal Consiglio di Stato, su richiesta della Regione Molise, circa l'opportunità di applicare il concetto di equivalenza terapeutica tra farmaci biologici proprio per l'unicità di ogni singola molecola e l'impossibilità di stabilire a priori una corrispondenza in termini di efficacia e

Nelle procedure pubbliche di acquisto dovranno essere indicate solo composizione, via di somministrazione, indicazioni terapeutiche, dosaggi. La sostituibilità deve essere "motivata" dal medico e il recupero costi affidato ai manager delle Aziende.

verità sottoposti a chemioterapia.

In tutti e tre i casi l'Emea ha riconosciuto caratteristiche di qualità, sicurezza, efficacia analoghe agli "originator" già detentori del brevetto. E la Toscana ha deciso di coglierne al volo tutte le opportunità.

Sara Todaro

LA RIVOLUZIONE BIODIVERSITÀ

anonima

ager il recupero costi



QUALCHE PREVISIONE ...

- Secondo l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) le molecole che hanno perso il brevetto nel 2010 hanno consentito un risparmio al servizio sanitario nazionale di 146 milioni di euro, cui si sommano i 208 milioni derivanti dalle scadenze brevettuali del 2009
- Negli ultimi tre anni i farmaci generici hanno fatto risparmiare quasi 900 milioni di euro. ANSA (28/08/2010)
- Entro il 2015, sottolinea Assogenerici, "perderanno il brevetto 45 farmaci biotech con vendite per 50 miliardi di dollari". I biosimilari, infine, nei prossimi anni rappresenteranno più del 25% del mercato farmaceutico e il 50% delle nuove registrazioni

Samsung to invest \$389 million in biosimilars: report

SEOUL | Wed Jul 15, 2009 12:10am EDT

(Reuters) - [South Korea's](#) Samsung Electronics plans to invest about 500 billion won (\$389 million) in the biotech medicine business, a local internet news provider said on Wednesday, quoting a top policymaker.

The nation's economy minister Lee Youn-ho said that Samsung, the world's top maker of memory chips and flat-screen TVs, would spend the amount over the next five years on the biosimilar business, Edaily reported.

Biosimilars are versions of biopharmaceuticals whose patents have expired.

Samsung declined to confirm the size of the investment but said biosimilars presented a new growth opportunity for the technology giant.

"Biosimilars is one the businesses we aim to grow strategically," said James Chung, a Samsung spokesman. "We are planning to participate (in the business) aggressively."

Separately, the economy ministry said in a statement that it signed a letter of intent with several domestic firms, including Samsung Electronics and LG Life Science, on their investment in a government biosimilar industry development initiative, with Korea Development Bank and a state-led fund already committed to providing financial support.

(\$1=1284.7 Won)

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

- Il *challenge* nel gestire un biosimilare è completamente diverso dal gestire un farmaco generico.
- In Italia i biosimilari sono “cenerentole”
(non ne abbiamo bisogno perché magari non abbiamo bisogno di risparmiare)
- E' necessario un progetto di sistema
 - potenziale impatto sulla spesa farmaceutica a medio termine
 - regolamentazione di accesso e controllo → linee guida
- Concorrenzialità dipende dal superamento dell'attuale condizione di non sostituibilità

GRAZIE PER
L'ATTENZIONE