



ANALISI DELLA PRESCRIZIONE FARMACEUTICA IN ITALIA  
*presentazione del Rapporto Nazionale OsMed 2010*



7 luglio 2011 aula Pocchiari

# I biosimilari fra presente e futuro

Anna Maria Marata

Lucia Magnano

# Che cos'è un biosimilare?

*L'EMA definisce biosimilare un medicinale simile ad un farmaco biologico che è già stato autorizzato (detto "medicinale biologico di riferimento"). Il principio attivo del medicinale biosimilare è analogo a quello contenuto nel medicinale biologico di riferimento. I biosimilari e i medicinali biologici di riferimento sono in genere usati nelle stesse dosi per trattare le stesse malattie.*

*Il nome, l'aspetto e il confezionamento del medicinale biosimilare sono diversi da quelli del medicinale biologico di riferimento*

*EMA/590491/2007, 22 giugno 2007*

## di cosa parlerò

- *Entità economica dell'argomento*
- *Criticità ...*
- *Come si dimostra la "biosimilarità"*
- *Biosimilari nelle gare di acquisto*
- *Tracciabilità dei biosimilari nel rapporto OsMed*

## Alcuni degli oltre 250 farmaci biotecnologici attualmente disponibili

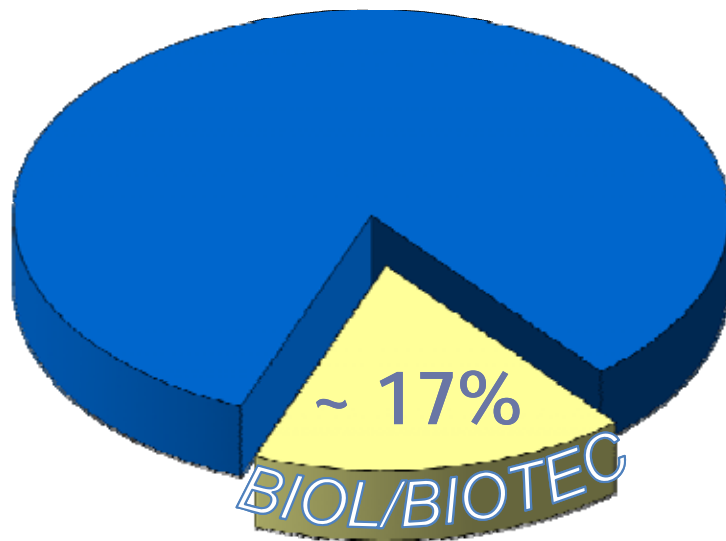
Citochine e antagonisti	Ormoni e peptidi	Fattori di coagulaz/ Inibitori	Anticorpi	Vaccini
Interferon alphacon-1	Human Insulin (2)	Eptacog alfa	Abciximab	Hepatitis Vaccine (7)
Interferon alpha-2a	Insulin Lispro	Antihemophilic Factor (3)	Adalimumab	Lyme Disease Vaccine
Interferon alpha-2b	Insulin Aspart	Moroctocog alfa (FVIII mutein)	Alemtuzumab	Diphtheria/Tetanus/ Pertussis Vaccine (2)
Peginterferon-alfa-2a	Insulin Glargine	Nonacog alfa	Arcitumomab	Rotavirus Vaccine
Peginterferon-alfa-2b	Insulin Detemir	Desirudin	Basiliximab	
Interferon beta-1a	Epoetin alpha	Lepirudin	Bevacizumab	
Interferon beta-1b	Epoetin beta	Drotrecogin-alfa (Protein C act.)	Gemtuzumab	
Interferon gamma-1b	Epoetin delta	alfa1-Proteinase inhibitor	Ibritumomab	
Aldesleukin (IL-2)	Darbepoetin-alfa		Infliximab	
Filgrastim (G-CSF)	Follitropin alfa		Palivizumab	
Pegfilgrastim	Follitropin beta		Rituximab	
Lenograstim (G-CSF)	Somatropin (9)		Trastuzumab	
Molgramostim (GM-CSF)	Glucagon (2)		Omalizumab	
Sargramostim (GM-CSF)	Teriparatide (PTH 1-34)		Efalizumab	
Tasonermin (TNF-a)	Salmon Calcitonin		Catuximab	
Becaplermin (PDGF-BB)	Thyrotropin-alfa		Daclizumab	
Oprevelkin (IL-11)	Choriogondotropin A2			
Anakinra (IL-1-RA)	Osteogenic Protein-1			
	Diboterminalpha (BMP-2)			
	Pegvisomant (hGH antagonist)			
	Nesiritide (natriuretic peptide)			
	Lutropin-alfa			
<b>Proteine di fusione</b>				
Abatacept				
Denileukin diftitox				
Etanercept				
Alefacept				
			<b>Enzimi</b>	
			Alteplase (t-PA)	
			Retepase	
			Tenecteplase (TNK-t-PA)	
			Dornase-alpha (RNase)	
			Imiglucerase	
			Agalsidase alfa and beta	
			Rasburicase	
			Laronidase	
			Monteplase	

In giallo: proteine geneticamente o chimicamente modificate

I candidati presenti e futuri... ad un biosimilare...

# Farmaci biologici/biotecnologici : *entità del problema nel 2010*

Quanto incidono attualmente in **Italia** i farmaci biologici/biotecnologici sul totale della spesa farmaceutica?



~ 4 Mld €


In Italia attualmente ci sono:  
237 farmaci in sviluppo  
(82 in fase preclinica,  
155 di sviluppo clinico),  
35% oncologici  
14% neurologici  
12% dell'infiammazione e  
malattie autoimmuni

“ Rapporto sulle Biotecnologie in Italia 2011”,

**fra i farmaci  
biologici  
o biotecnologici :**

Brevetto  
scaduto

In scadenza  
nei prossimi anni

<i>Principio attivo</i>	<i>Disponibilità biosimilari</i> 
Epoetina alfa	Si
Epoetina beta	No
Interferone alfa	No
Interferone beta 1-b	No
Insulina umana Insuline modificate	No
Ormone della crescita	Si
Filgrastin	Si
Cetuximab	-
Etanercept	-
Infliximab	-
Rituximab	-
Interferone beta 1-a	-
Trastuzumab	-
Darbepoetina	-
bevacizumab	-

Respinto da EMA

Sospese dalla  
Marvel in fase di  
valutazione EMA

# Biosimilari approvati nel mondo

---

## ● Europa

- Omnitrope (hGH) 
- Valtropin (hGH)
- Abseamed (epoetina alfa) 
- Binocrit (epoetina alfa) 
- Epoetin alfa Hexal (epoetina alfa)
- Silapo (epoetina alfa)
- Retacrit (epoetina zeta) 
- Zarzio (filgastrim) 
- Tevagrastim (filgastrim) 
- Ratiograstim (filgastrim) 
- Filgrastim Hexal
- Nivestim (filgrastim)
- Biograstm (filgrastim)

## ● U.S.

- Omnitrope
- Enoxaparin
- 8 altri

## ● India

- hGH
- Epoetine
- Interferon alfa 2b
- Insulina

## ● Cina

- Epoetine
- Interferoni
- granulochine
- hGHs

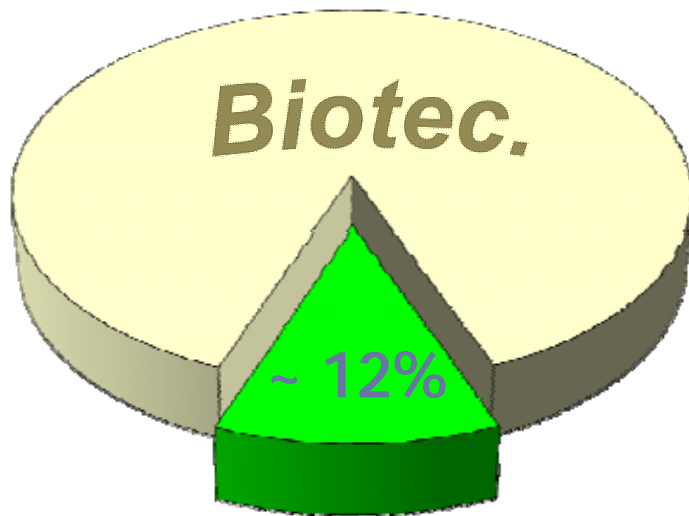
## ● Australia

- Omnitrope

## ● Cuba, Egypt, Africa

- Epoetine

# Farmaci biosimilari: qual è e quale sarà il loro impatto economico in **Italia**?



*Biotecnologici  
con biosimilare*

**~ 541 M €**

In una prospettiva industriale non tutti i biotecnologici sono dei reali candidati al biosimilare.

La riduzione di prezzo sarà almeno del 20%

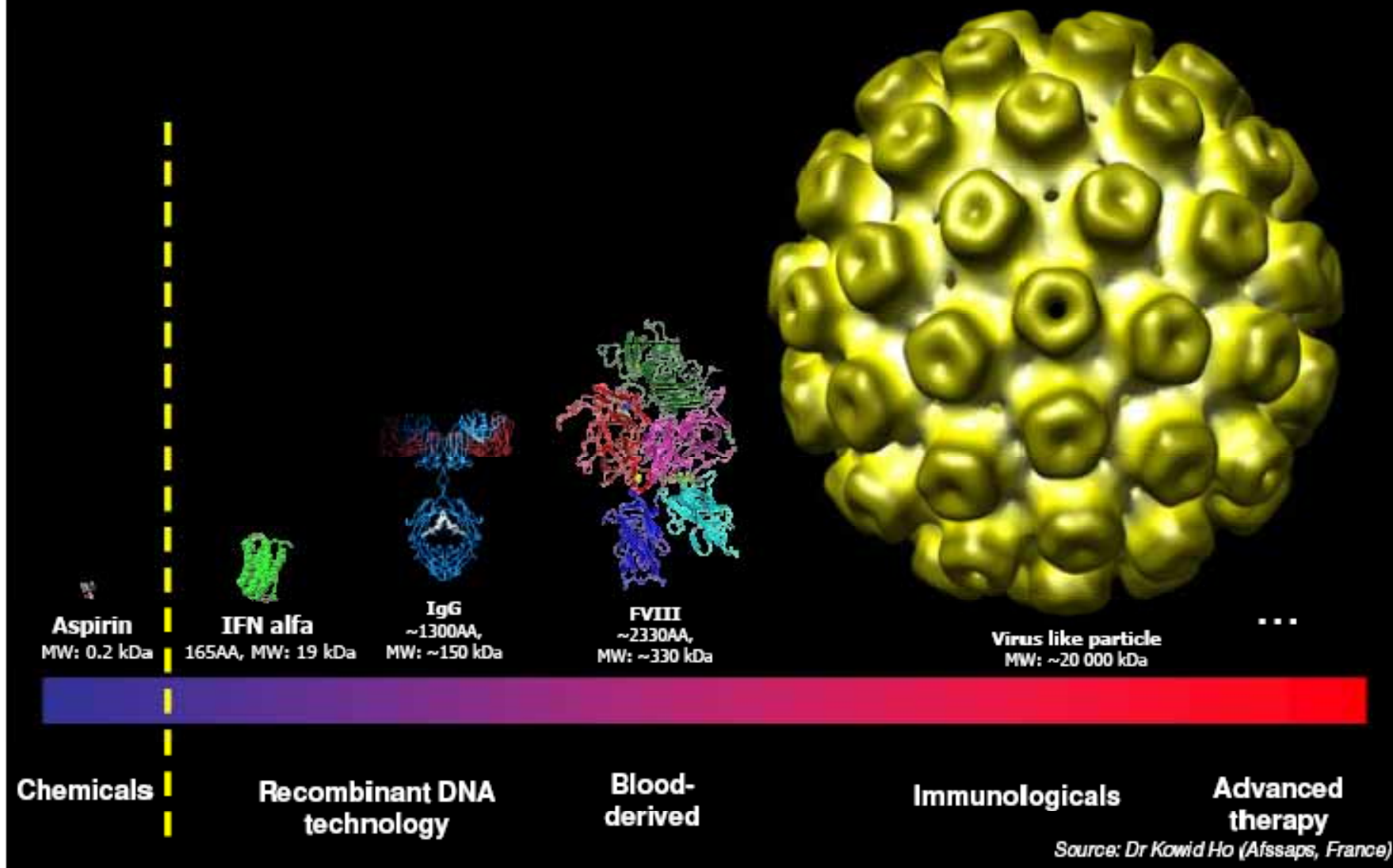
**(~ 108 M €)**

ma può diventare molto di più se nelle gare di acquisto dei farmaci si favorisce la competizione

# di che cosa parlerò

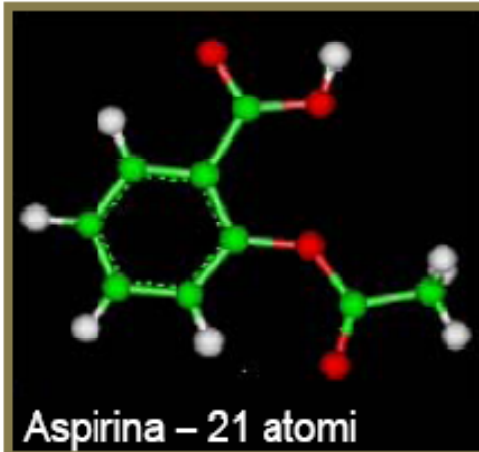
- *Entità economica dell'argomento*
- ***Criticità ...***
- *Come si dimostra la “biosimilarità”*
- *Biosimilari nelle gare di acquisto*
- *Tracciabilità dei biosimilari nel rapporto OsMed*

# Spectrum of complexity



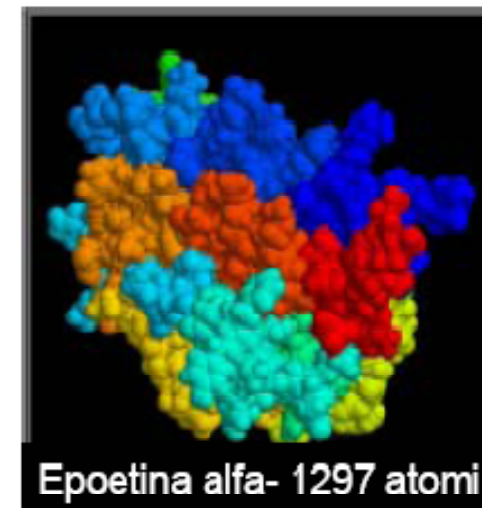
Da Klara Tiitso (European Medicines Agency): Biosimilars in the European Union- regulatory perspectives. 2010

## dai farmaci di sintesi ai ... biologici (biotecnologici)



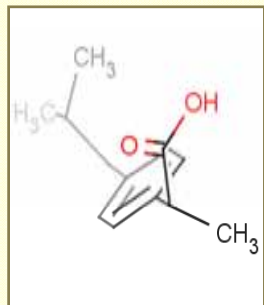
- Struttura semplice, basso peso molecolare,
- La sintesi è basata su reazioni chimiche relativamente semplici con variabili facilmente controllabili
- L'effetto dipende dalla struttura chimica
- La purezza può essere facilmente determinata

- Strutture proteiche complesse, alto peso molecolare: 5.000-200.000 Dalton
- (> 100 -1000 volte quelli di sintesi chimica)
- Effetto dipende dalla composizione, ma anche dalla forma spaziale tridimensionale
- La tecnica di produzione è molto complessa con molte variabili scarsamente controllabili
- Il processo di purificazione è complesso

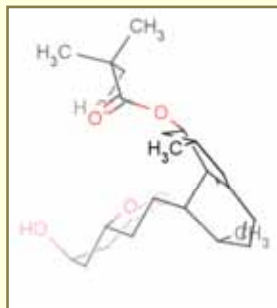


# Strutture molecolari e dimensioni

**13 C**  
**206 Da**

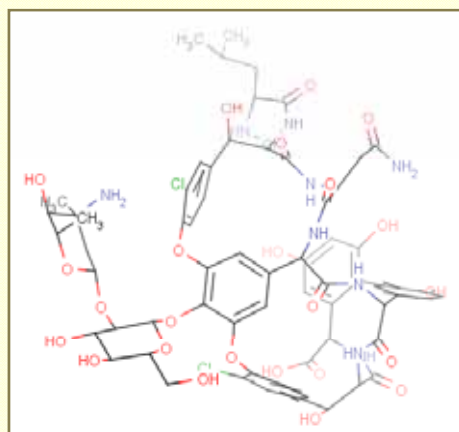


ibuprofene



simvastatina

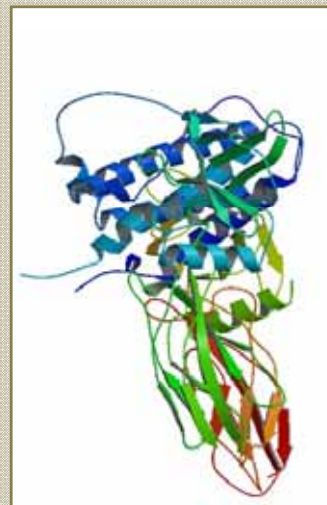
**25 C**  
**418 Da**



vancomicina

**66 C**  
**1449 Da**

EPO alfa



**815 C**  
**18.396 Da**

**6.470 C**  
**145.531 Da**

trastuzumab

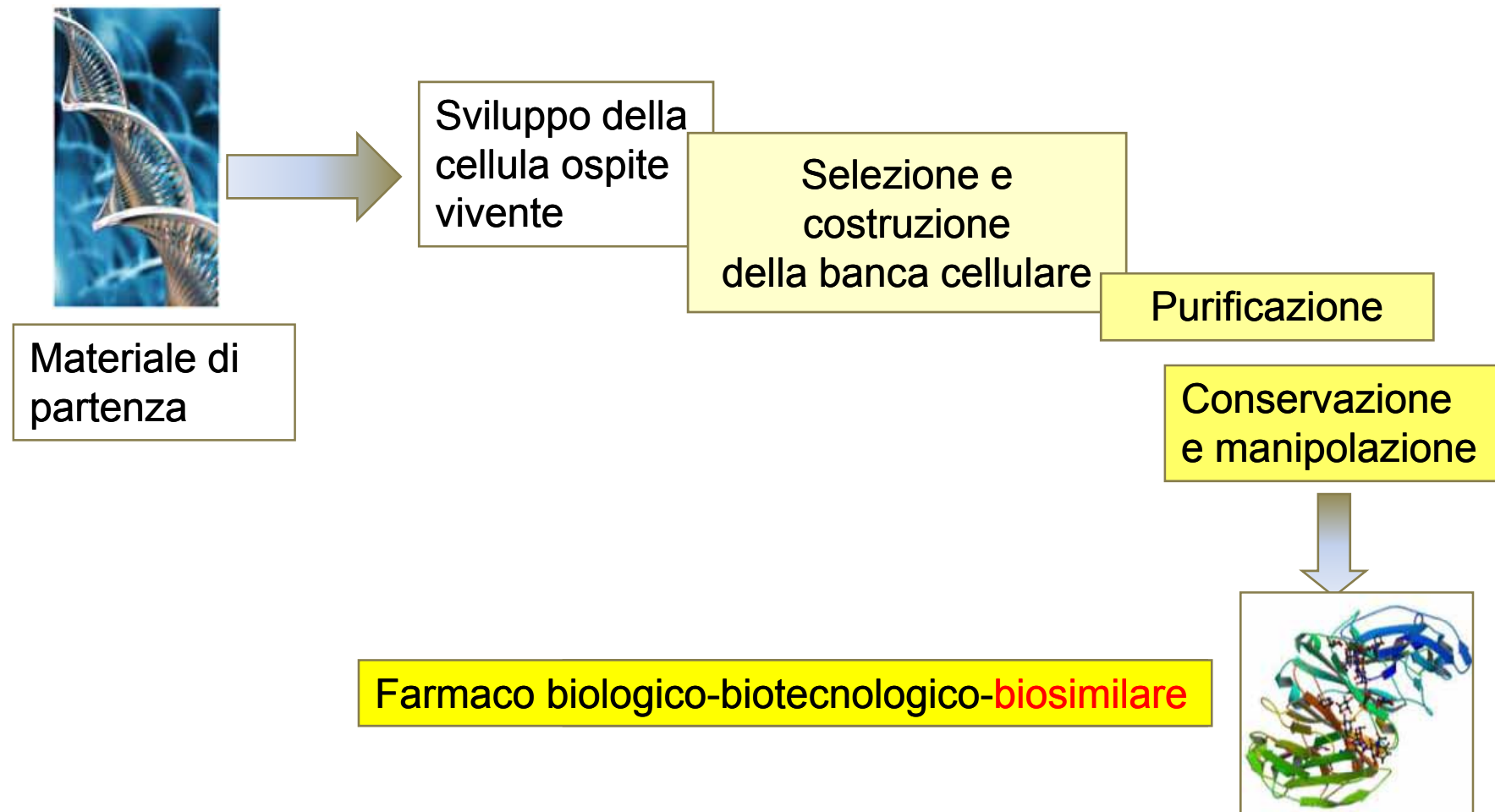


etanercept



**2.224 C**  
**51.234 Da**

# Fasi di sviluppo



Ogni fase di questo processo è di difficile riproducibilità pertanto processi/sorgenti diversi/e o modifiche delle procedure già in uso precedentemente **potranno indurre una certa variabilità nelle proprietà biologiche del farmaco biotecnologico prodotto che ne potrebbero modificare la qualità, le caratteristiche farmacocinetiche e/o farmacodinamiche e l'attività clinica.**

## dai farmaci biologici/ biotec. ai.. biosimilari

---

L'obiettivo è sintetizzare una molecola uguale all'originator ... però



- Il processo di produzione può generare alcune variazioni rispetto all'originator (struttura e avvolgimento proteico)
- esistono potenziali differenze legate ai contaminanti rispetto al substrato/organismo usato (impurità)
- la formulazione può essere causa di differenze
- la variazione nell'effetto clinico e negli EA non è prevedibile completamente per cui va verificata con studi specifici

## Non farmaci uguali, ma biosimilari

secondo i criteri stabiliti dall'EMA  EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
AGENCY FOR HUMAN MEDICINES

*Tali possibili differenze non sono proprie dei soli biosimilari, ma di tutti i prodotti biologici/biotec.*

# Linee guida EMA sui biosimilari

Definizioni e principi

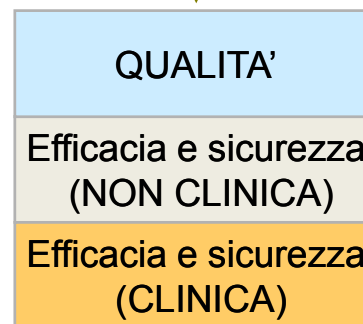
**ICH topic Q5E, Step 4** “*Note for Guidance on Biotechnological/Biological Products Subject to changes in their Manufacturing Process*”  
(CPMP/ICH/572 1/03 final approval by CHMP December 2004)

UPDATE  
2007

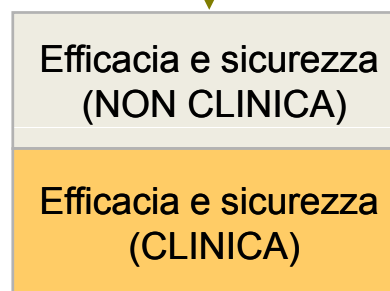
**EMA** “*Guideline on similar biological medicinal products*”  
(CHMP/437/04. 30 Ottobre 2005)

LG generali su:

*Qualità\**  
*Efficacia #*  
*e Sicurezza #*



LG  
specifiche



***non sono richiesti studi tossicologici sulla sicurezza farmacologica, la tossicità a livello riproduttivo, la mutagenicità e carcinogenicità a meno che non sia specificamente indicato.***

\* EMEA/CHMP/BWP/49348/2005

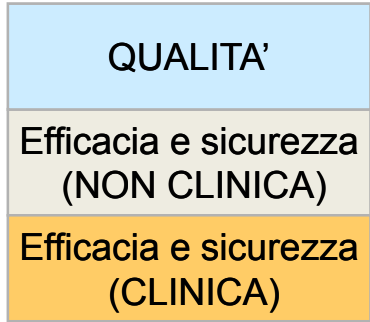
# EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.

# Linee guida EMA - biosimilari

Definizioni e principi

**EMA** "Guideline on similar biological medicinal products" CHMP/437/04. 30 Ottobre 2005

LG generali su:  
*Qualità\**  
*Efficacia #*  
*e Sicurezza #*



LG prodotte

LG in via di definizione

LG specifiche

UPDATE  
2010

<p><b>insulina</b></p> <p>Efficacia e sicurezza (NON CLINICA) Efficacia e sicurezza (CLINICA)</p>	<p><b>somatropina</b></p> <p>Efficacia e sicurezza (NON CLINICA) Efficacia e sicurezza (CLINICA)</p>	<p><b>follitropina-α</b></p> <p>Efficacia e sicurezza (NON CLINICA) Efficacia e sicurezza (CLINICA)</p>
<p><b>epoetine</b></p> <p>Efficacia e sicurezza (NON CLINICA) Efficacia e sicurezza (CLINICA)</p>	<p><b>G-CSF</b></p> <p>Efficacia e sicurezza (NON CLINICA) Efficacia e sicurezza (CLINICA)</p>	<p><b>Ac. monoclonali</b></p> <p>Efficacia e sicurezza (NON CLINICA) Efficacia e sicurezza (CLINICA)</p>
<p><b>IFN-α</b></p> <p>Efficacia e sicurezza (NON CLINICA) Efficacia e sicurezza (CLINICA)</p>	<p><b>EBPM</b></p> <p>Efficacia e sicurezza (NON CLINICA) Efficacia e sicurezza (CLINICA)</p>	<p><b>IFN-β</b></p> <p>Efficacia e sicurezza (NON CLINICA) Efficacia e sicurezza (CLINICA)</p>

**Le LG vengono aggiornate sulla base delle esperienze fatte**

\* EMEA/CHMP/BWP/49348/2005  
# EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.

# di che cosa parlerò

- *Entità economica dell'argomento*
- *Criticità ...*
- ***Come si dimostra la “biosimilarità”***
- *Biosimilari nelle gare di acquisto*
- *Tracciabilità dei biosimilari nel rapporto OsMed*

# EMA: come si dimostra la “biosimilarità”?

---

attraverso  
“l’esercizio di comparabilità”

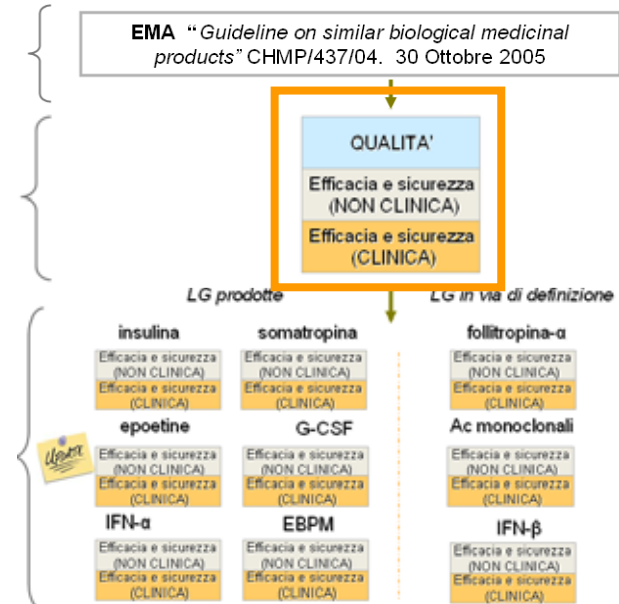


Tale esercizio consente di confrontare il farmaco in studio (candidato a biosimilare) rispetto all’originator, in tutti gli aspetti richiesti, mediante **studi di equivalenza** e di verificare che le differenze eventualmente riscontrate rientrino all’interno **di intervalli stabiliti a priori (margine di equivalenza)** e ritenuti clinicamente non rilevanti.

# Esercizio di comparabilità: LG generali

- *Profilo fisico-chimico*
- *Attività biologica*
- *Purezza e impurità (qualitativa e quantitativa)*
- *Valutazioni precliniche*
- *Valutazioni cliniche:*

studi di farmacocinetica  
studi di farmacodinamica  
studi di efficacia (fase III)  
studi di sicurezza



# Esercizio di comparabilità: LG specifiche

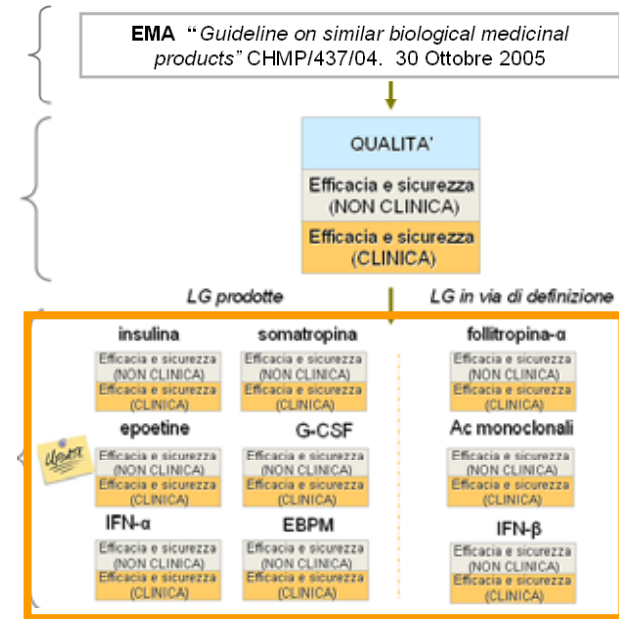
- *Profilo fisico-chimico*
- *Attività biologica*
- *Purezza e impurità (qualitativa e quantitativa)*
- *Valutazioni precliniche*
- *Valutazioni cliniche:*

studi di farmacocinetica

studi di farmacodinamica

**studi di efficacia (fase III)**

**studi di sicurezza**

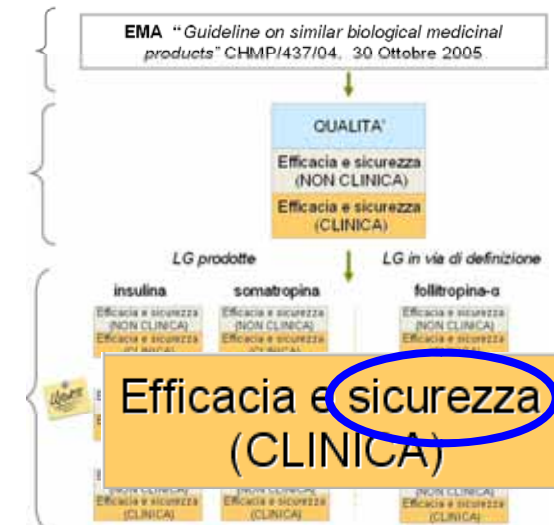


# Le valutazioni di sicurezza... pre e postmarketing

Le LG EMA prevedono, per l'autorizzazione dei biologici/biotecnologici/biosimilari, che siano presenti:

## Studi di sicurezza pre marketing”

- ❖ dati di sicurezza su un numero di pazienti sufficiente per identificare il *tipo, la gravità e la frequenza degli eventi avversi* nel biosimilare e nel prodotto di riferimento;
- ❖ in particolare sono richiesti per i farmaci di uso prolungato, dati **sull'immunogenicità con un follow-up di un anno**. La mancanza di questi dati deve essere motivata;
- ❖ nell'ambito dell'esercizio di comparabilità è richiesto il confronto fra i due prodotti in termini di risposta anticorpale.



## Alla commercializzazione: "Risk management Plan"

# Sicurezza...segnalazioni post-marketing

---

## Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union

*JAMA. 2008;300(16):1887-1896*

---

Thijs J. Giezen, PharmD

---

Aukje K. Mantel-Teeuwisse, PhD

---

Sabine M. J. M. Straus, MD, PhD

---

Huub Schellekens, PhD

---

Hubert G. M. Leufkens, PhD

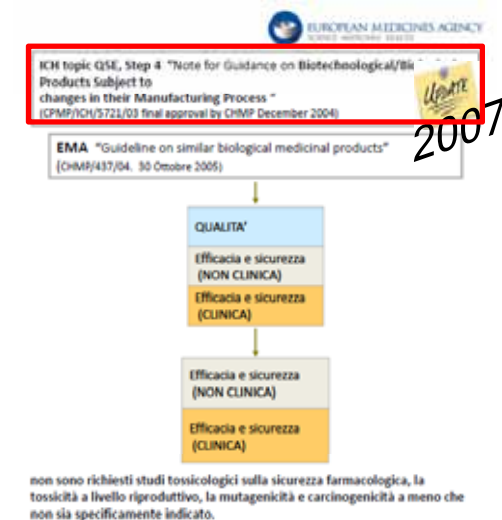
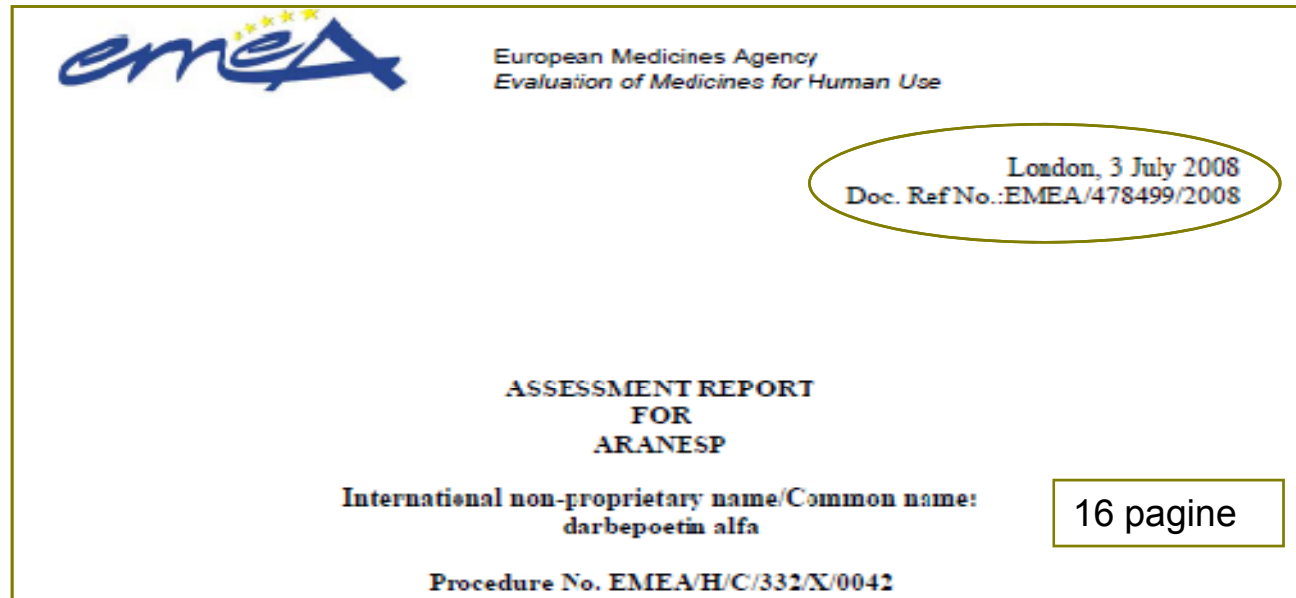
---

Antoine C. G. Egberts, PhD

---

**Per un biologico, la probabilità a 10 anni, di una segnalazione (dear doctor letter, black box.....) è maggiore rispetto ad un farmaco di sintesi (10-17% vs 29% )**

# Un esempio di modifica al processo di produzione di un biotecnologico



The Marketing Authorisation Holder for Aranesp has submitted a line extension pursuant to Annex II of Commission Regulation (EC) 1085/2003 (variation regulation) in order to replace the existing manufacturing process with a more efficient high throughput (HT) process, for which a re-establishment of the master cell bank was necessary.

In accordance with the relevant guidelines, i.e. the Note for Guidance on Biotechnological/Biological Products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03) an extensive comparability exercise for darbepoetin alfa manufactured by the HT process versus the currently licensed darbepoetin alfa manufactured by the roller bottle (RB) process was conducted to support that darbepoetin alfa HT is comparable to darbepoetin alfa RB with regard to quality, safety and efficacy.

# EMA: Possibili risultati dell'esercizio di comparabilità

---

## Biosimilarità dimostrata



**biosimilare disponibile (stesso INN di originator)**

## Biosimilarità NON dimostrata



**NON autorizzata la commercializzazione o richieste modifiche al processo di produzione**  
**Vedi: Interferone alfa , Insuline**



**Biobetter (cambio di INN)**

# di che cosa parlerò

- *Entità economica dell'argomento*
- *Criticità ...*
- *Come si dimostra la “biosimilarità”*
- ***Biosimilari nelle gare di acquisto***
- *Tracciabilità dei biosimilari nel rapporto OsMed*

# Biosimilari...acquisti delle Aziende Sanitarie

*Dalla Sentenza del Consiglio di Stato N.3572/2011 sulla delibera della Regione Toscana sull' approvvigionamento di farmaci biotecnologici*

In buona sostanza, la delibera dispone che le gare per la fornitura siano bandite facendo riferimento ai principi attivi con le rispettive denominazioni scientifiche, e non a singoli prodotti commerciali. Ciò implica che le case produttrici concorreranno in condizioni di parità, e che non vi sarà alcun vantaggio preconstituito per la ditta produttrice del farmaco "originator".

In effetti l'"originator" ha il merito storico di essere stato, a suo tempo, il risultato di una ricerca originale ed innovativa, e ne è stato ricompensato con il diritto di esclusiva per la durata prevista dalla legge; ma al di là di questo non vi sono basi razionali per presumere che l'"originator", solo perché tale, sia qualitativamente superiore ai prodotti elaborati successivamente, che mettono a frutto (legittimamente) le stesse acquisizioni ed esperienze.

# Biosimilari... possibili scenari di gare di acquisto

---

*Esempio 1:*

Lotto	Prodotto biotecnologico
complesso	biotecnologico A
	biosimilare 1
	biosimilare 2
	biosimilare 3

Lotto	Prodotto <b>EPO alfa</b>
complesso	EPO alfa - Janssen Cilag (Eprex®)
	EPO alfa – Sandoz (Binocrit®)
	EPO alfa - Arzneimittel Pütter (Abseamed®)
	EPO zeta – Hospira (Retacrit®)

**Gara per uso prevalente:**

- **innovativa**
- **competitiva**
- **con sicuro risparmio**
- **avvallata dalla recente sentenza del Consiglio di stato (N. 03572/ giugno 2011)**

# Biosimilari... possibili scenari di gare di acquisto

---

*Esempio 2:*

Lotto	Prodotto
complesso	<b>EPOETINE</b>
	EPO alfa - Jansen Cilag (Eprex®)
	EPO alfa – Sandoz (Binocrit®)
	EPO alfa - Arzneimittel Pütter (Abseamed®)
	EPO zeta – Hospira (Retacrit®)
	EPO beta – Roche (Neorecormon®)
	EPO theta Ratiopharm (Ratiograstim®)
	Darbepoetina Amgen (Aranesp®)

**Gara per uso prevalente:**

- **fortemente innovativa**
- **ad elevata competitività**
- **ad elevato risparmio**
- **necessita del supporto di un documento di esperti**

# Biosimilari e... intercambiabilità

**EMA:**

*“Since biosimilar and biological reference medicines are similar but not identical, the **decision** to treat a patient with a **reference** or a **biosimilar** medicine should be taken following the opinion of a **qualified healthcare professional**.”*

*EMA, Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1 (Ott.2008)*

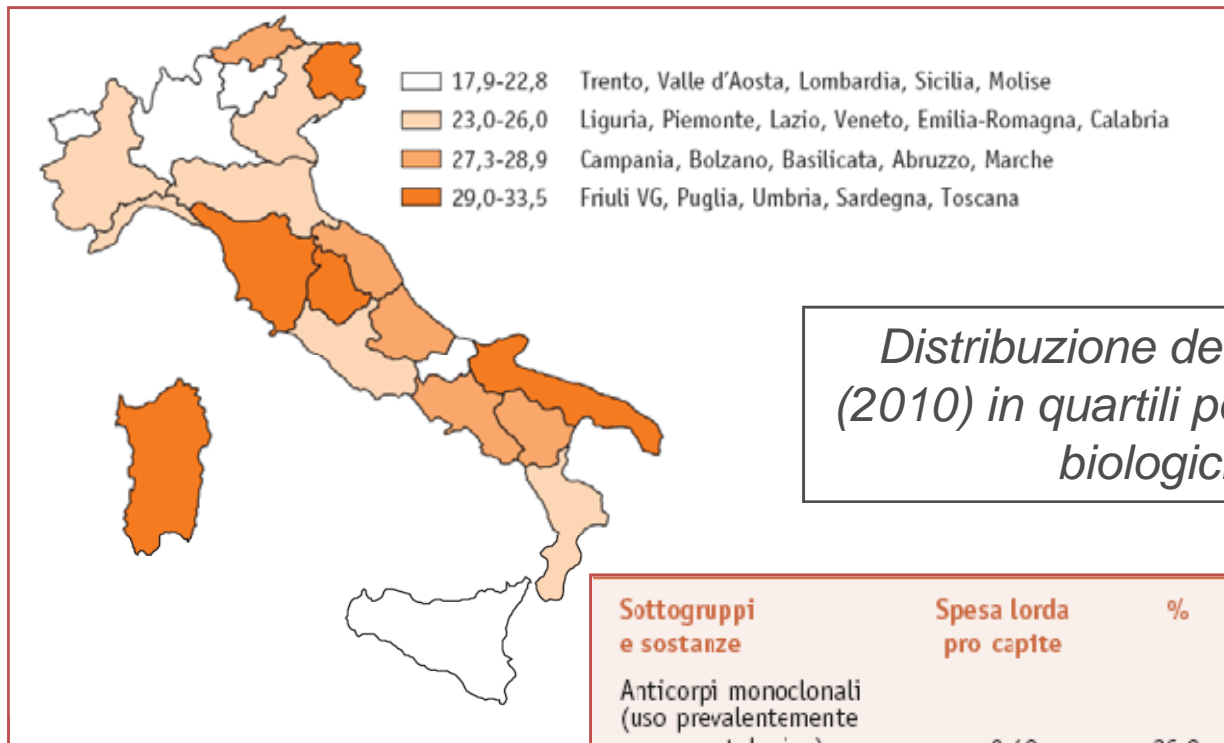
*Dalla delibera della Regione Toscana sui farmaci biosimili e la conseguente **Sentenza del Consiglio di Stato N.3572/2011**:*

4.4. Riassumendo, i vari prodotti (“originator” e similari) basati sullo stesso principio attivo, benché in qualche misura differenti fra loro a motivo della complessità dei rispettivi processi produttivi (e dunque non “equivalenti” in senso stretto) possono essere usati come se fossero equivalenti, nella generalità dei casi e salvo eccezioni; sempreché si osservi la cautela, una volta iniziato il trattamento con un prodotto (non importa quale), di proseguirlo sempre con lo stesso prodotto, di nuovo salvo eccezioni.

# di che cosa parlerò

- *Entità economica dell'argomento*
- *Criticità ...*
- *Come si dimostra la “biosimilarità”*
- *Biosimilari nelle gare di acquisto*
- ***Tracciabilità dei biosimilari nel rapporto OsMed***

# Rapporto Osmed 2010 e biologici... oggi



*Distribuzione della spesa  
(2010) in quartili per i farmaci  
biologici*

*...una parte dei  
farmaci biologici*

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 10-09	DDD/1000 ab die	%	Δ % 10-09
Anticorpi monoclonali (uso prevalentemente onco-ematologico)	9,42	36,9	9,6	0,6	37,4	8,9
Inibitori del INF alfa	7,74	30,3	13,9	0,7	47,4	11,3
Inibitori della tirosin chinasi (esclusivo uso onco-ematologico)	5,82	22,8	13,8	0,2	10,6	13,4
Altri immunosoppressori biologici	1,43	5,6	37,9	0,1	3,7	50,8
Bortezomib	0,95	3,7	32,8	0,0	0,2	32,7
Omalizumab	0,16	0,6	43,0	0,0	0,8	41,6
Inibitori dell'interleuchina	0,12	0,5	0,0	0,0	0,6	0,0
<b>Farmaci biologici</b>	<b>25,52</b>	<b>100,0</b>	<b>14,1</b>	<b>1,5</b>	<b>100,0</b>	<b>11,9</b>
trastuzumab	3,48	13,6	10,6	0,1	7,6	10,5
etanercept	3,11	12,2	6,8	0,3	17,0	8,2
adalimumab	2,88	11,3	28,4	0,2	13,7	23,3
imatinib	2,75	10,8	7,0	0,1	5,5	7,1
rituximab	2,72	10,7	6,4	0,3	23,1	6,5
bevacizumab	2,09	8,2	-1,6	0,1	5,0	8,0
infliximab	1,74	6,8	6,2	0,2	16,7	5,7
bortezomib	0,95	3,7	32,8	0,0	0,2	32,7
cetuximab	0,94	3,7	45,9	0,0	1,4	49,3
sunitinib	0,73	2,9	8,2	0,0	0,9	7,5

# Rapporto Osmed e Biologici... tracciabilità dei biosimilari



*Denominazione del principio attivo*

*Nome della specialità medicinale*

*Codice AIC*

## Parte D

Farmaci equivalenti classe A-SSN

Con il simbolo \* si intende la prescrizione territoriale effettuata dai MMG e PLS rimborsata alle farmacie pubbliche o private del SSN esclusa la distribuzione diretta a per conto

## Parte ...

... **BIOSIMILARI**



**L'originator e il suo biosimilare non possono che essere “essenzialmente simili”, in caso contrario il biosimilare non sarebbe tale, ma un nuovo farmaco**



**Grazie per l'attenzione**