

# Farmaci a brevetto scaduto: i problemi irrisolti e le soluzioni proposte

## 3<sup>a</sup> Conferenza



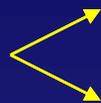
# GENERICI E BIOSIMILARI VISTI DAL FARMACOLOGO

Seconda Università degli Studi di Napoli  
Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Farmacologia "L. Donatelli"



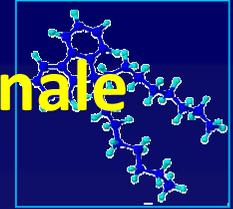
Milano, 5 aprile 2013

Francesco Rossi

1. Confronto 
  - Farmaci di sintesi vs Farmaci biologici/biotecnologici
  - Farmaci generici vs Farmaci biosimilari
2. Differenze nelle procedure regolatorie per l'immissione in commercio di farmaci generici e farmaci biosimilari
3. Differenze nella interscambiabilità e sostituibilità tra farmaci generici e farmaci biosimilari

**FARMACI DI SINTESI TRADIZIONALI  
VS  
FARMACI BIOLOGICI/BIOTECCNOLOGICI**

# Definizione e caratteristiche di un farmaco tradizionale



- Generalmente è una **molecola di piccole dimensioni** e relativamente semplice
- L'azione farmacologica è in funzione della **struttura chimica** e può essere **modificata** dalle modalità di **somministrazione** e dalla sua **formulazione**
- Lo **sviluppo** richiede in genere l'**identificazione di una nuova entità chimica**
- Il **farmaco** non è **ottenuto** da materiale vivente, ma **da molecole o reagenti chimici standard**, tramite reazioni di chimica organica e riproducibili grazie alle metodiche analitiche attualmente disponibili (es. paracetamolo, simvastatina, amoxicillina)
- Per l'autorizzazione all'immissione in commercio si valutano gli studi relativi alla posologia, all'efficacia clinica e alla sicurezza

# Definizione di Farmaco biologico/biotecnologico

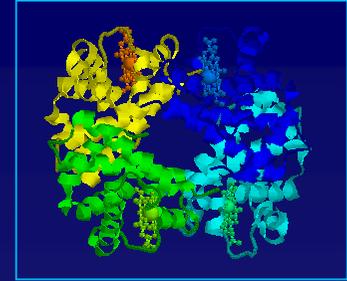
Farmaco il cui **principio attivo** è rappresentato da una sostanza (generalmente una proteina ad alto peso molecolare) **prodotta** naturalmente **da un organismo vivente** (microrganismi o cellule animali) (**farmaco biologico** propriamente detto) **oppure** farmaco derivante **da una sorgente biologica** attraverso l'utilizzo delle **tecniche del DNA ricombinante** (**farmaci biotecnologici**).



**Farmaco biologico**  
emoderivati, immunoglobuline,  
vaccini tradizionali.

**Farmaco biotecnologico**  
anticorpi monoclonali,  
vaccini ricombinanti.

# Caratteristiche di un farmaco biologico



- Molecola di dimensioni molto grandi e molto complessa
- L'azione farmacologica è in funzione della composizione molecolare, della sua forma e struttura tridimensionale
- Lo sviluppo richiede l'identificazione di una nuova proteina o altra entità chimica
- Le tecniche di produzione sono complesse e dipendono da:
  - Substrato biologico/organismo (cellula ospite utilizzata, plasmidi impiegati per trasfettare/infettare la cellula ospite)
  - Fattori ambientali
  - Materiale e condizioni di crescita/fermentazione
  - Possibile manipolazione genetica
  - Metodiche di estrazione e purificazione
- Per l'autorizzazione all'immissione in commercio si valutano gli studi relativi alla posologia, all'efficacia clinica e alla sicurezza

Gottleib S et al. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008;65:S2-8.

Johnson PE. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008;65:S16-22.

## Dimensioni relative

Drug	Carbon Molecules	Biologic	Carbon Molecules
Ibuprofen <sup>1,2</sup>	13	Trastuzumab (Herceptin)	6,470
Simvastatin <sup>3,4</sup>	25	Etanercept (Enbrel)	2,224
Vancomycin <sup>5,6</sup>	66	EPO	815

1. Albanell, J et al. *Adv Exp Med Biol* 2003; 532:253–268.

2. Tracy TS et al. *Drug Metab Dispos* 1992;20: 322–327

3. Simvastatin (Zocor) package insert. [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/z/zocor/zocor\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zocor/zocor_pi.pdf).

4. Smith KJ. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45: 953–956.

5. Egrie JC et al. *Immunobiology*. 1986;72:213-224.

6. Vancomycin (Vancocin) package insert. [http://www.vancocin.com/~media/Vancocin/Files/Vancocin\\_PI.ashx](http://www.vancocin.com/~media/Vancocin/Files/Vancocin_PI.ashx).

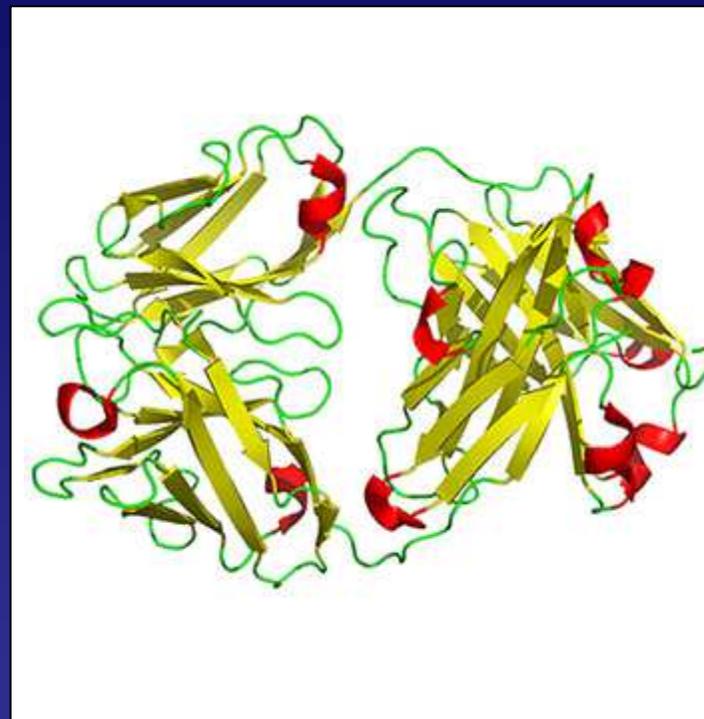
# Complessità dei farmaci biologici

## Etanercept



Proteina dimerica di fusione costituita da una porzione extracellulare che lega il ligando del recettore del fattore di necrosi tumorale umano di 75 kD (p75) associata alla porzione Fc della IgG1 umana.

## Trastuzumab



IgG1 kappa, anticorpo monoclonale che lega selettivamente e con elevata affinità il dominio extracellulare del recettore per il fattore di crescita epidermico umano.

# Farmaci biologici: caratteristiche intrinseche e rischi associati

Caratteristiche	Rischi associati
Struttura biochimica (dimensione, stabilità, etc)	<b>Immunogenicità:</b> l'immunogenicità di un farmaco biologico può comportare <b>perdita di efficacia terapeutica</b> (es: formazioni di anticorpi anti-farmaco), insorgenza di <b>ADR clinicamente rilevanti, autoimmunità</b> nei confronti di proteine endogene.
Utilizzo di sistemi cellulari per la produzione del farmaco	Rischio di <b>contaminazione</b> con materiale derivante dal sistema cellulare utilizzato.
Variabilità e complessità dei processi di produzione e purificazione	<b>Lievi differenze nei processi produttivi</b> possono comportare <b>importanti variazioni nel profilo di sicurezza.</b> Es: <b>Aplasia eritrocitaria pura da eritropoietina umana ricombinante</b> (non dovuto a fenomeno di classe ma al processo di produzione in alcuni stabilimenti in cui l'albumina sierica era stata sostituita con un altro eccipiente).

# Farmaci biologici: principali problematiche di sicurezza

## -Infezioni

Anti-TNF $\alpha$  e insorgenza di infezioni opportunistiche e di gravi infezioni batteriche

## -Patologie autoimmunitarie

Anti-TNF $\alpha$  e insorgenza di patologie autoimmunitarie sistemiche (vasculiti, sarcoidosi) e organo-specifiche (psoriasi, epatite autoimmune, neuropatie periferiche)

## -Patologie tumorali

Anti-TNF $\alpha$  e insorgenza di linfoma

## -Immunogenicità

Formazione di anticorpi contro l'antiTNF $\alpha$  con conseguente neutralizzazione, aumentata eliminazione del farmaco e fallimento terapeutico

## - Cardiotoxicità

Sia anticorpi monoclonali (rastuzumab, cetuximab, panitumumab e bevacizumab) che inibitori delle tirosin-chinasi (sorafenib e sunitinib) sono stati associati ad eventi avversi di natura cardiaca

## -Tossicità cutanea

Anticorpi monoclonali anti-EGFR e tossicità cutanea

# “Il processo è il prodotto”

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

La variabilità intrinseca delle molecole e la complessità delle tecniche di produzione rendono **i farmaci biologici particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre**, a tal punto che **differenze possono sussistere anche tra i lotti di uno stesso prodotto** ottenuto con le stesse metodiche di produzione.

Un caso esemplificativo ...

Le specialità medicinali contenenti tossina botulinica di tipo A (Botox®, Dysport® e Xeomin®) sono medicinali biologici distinti, nonostante abbiano un identico codice ATC (M03AX01).

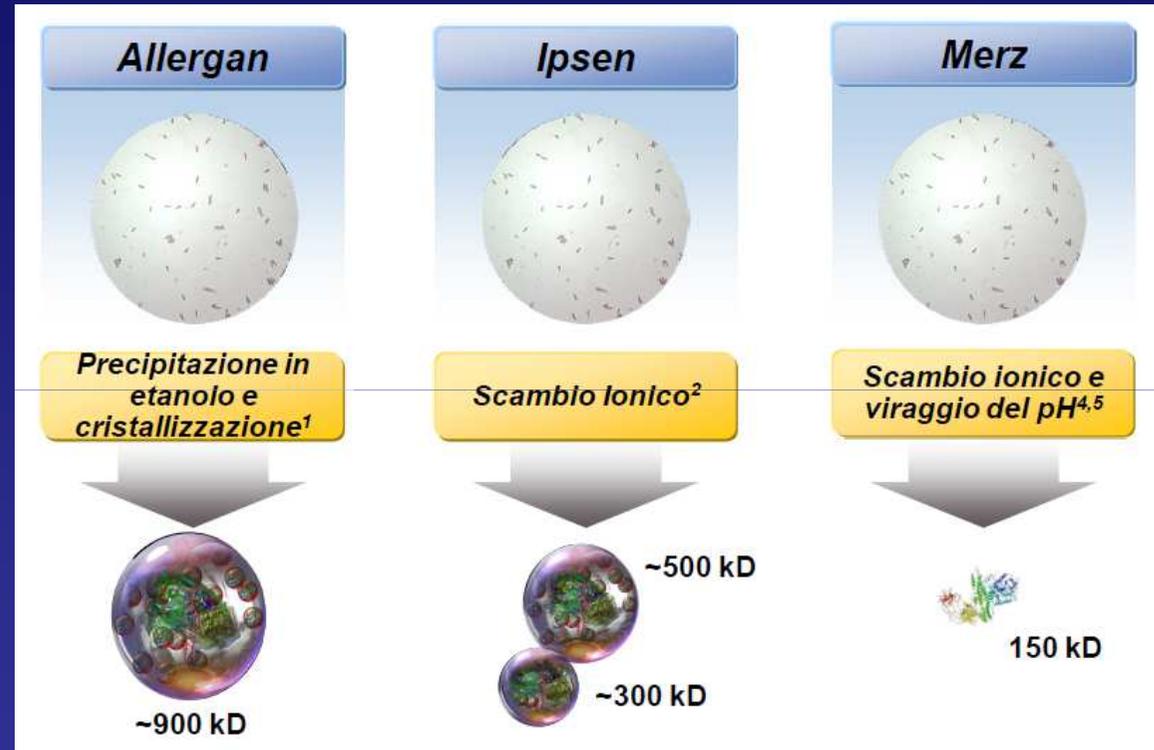
Tali specialità sono state autorizzate, infatti, sulla base di differenti dossier registrativi ciascuno dei quali completo di dati farmaceutici, pre-clinici e clinici come farmaci biologici.

# I processi di produzione sono diversi

Tutte le preparazioni di BT sono di origine biologica.

La coltura di *Clostridium botulinum*, tenuta in condizioni di anaerobiosi, libera il complesso botulinico progenitore che viene attivato da proteasi extracellulari. Dopo aver raggiunto la concentrazione massima di BT, la coltura viene inattivata per acidificazione. In seguito la BT viene purificata.

## Processo di purificazione



**L'intero processo di produzione (sia il lotto o ceppo di *Clostridium* da cui ha origine la coltura cellulare sia il processo di purificazione) è differente per ciascuna specialità.**

# Non interscambiabilità delle specialità contenenti tossina botulinica di tipo A

La non interscambiabilità dipende da:

- diverso processo di produzione (lotto di partenza, preparazione, purificazione, conservazione, ecc.),
- diversa struttura,
- diverso peso molecolare,
- diversa distribuzione/diffusione,
- diversa curva dose-risposta,
- diverso rapporto DL50/DE50,
- diversa potenza,
- diversa durata d'azione,
- diverso margine terapeutico,
- diverso profilo di efficacia e sicurezza,
- diversa composizione in eccipienti,
- diverso dosaggio,
- diverse indicazioni terapeutiche autorizzate.

**Ogni prodotto di origine biologica è unico**

**FARMACI A  
BREVETTO SCADUTO**

Farmaci tradizionali/generici

Farmaci biologici-biotecnologici/biosimilari



# Il Brevetto

è lo strumento giuridico con il quale viene conferito a chi ha realizzato un'invenzione il **monopolio temporaneo di sfruttamento dell'invenzione**, consistente nel diritto di escludere i terzi dall'attuarla e trarne profitto nel territorio dello Stato concedente, entro i limiti e alle condizioni previste dalla legge.

**La tutela brevettuale consente, altresì, di vietare a terzi di produrre, usare, commercializzare, vendere e/o importare il prodotto a cui si riferisce l'invenzione.**

# QUANTO DURA UN BREVETTO?

Il Brevetto, in campo farmaceutico, dura **20 anni** a partire dalla data di deposito e non è rinnovabile.

La **protezione** può, però, essere **prolungata** (per non più di 5 anni)\* su esplicita richiesta del titolare in funzione della data nella quale è stata ottenuta l'autorizzazione, da parte dell'Autorità Sanitaria, all'immissione sul mercato del farmaco relativo.

---

\* La durata della protezione è uguale al periodo detratto di 5 anni, compreso tra la data di brevetto e l'autorizzazione all'immissione in commercio.

*Regolamento europeo CE n.1768 del 1992*

Come interpretare quindi  
la sentenza della Corte Suprema Indiana ?

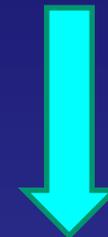
# Farmaci con brevetto scaduto

Farmaci tradizionali



Farmaci generici/bioequivalenti

Farmaci biologici/biotecnologici



Farmaci biosimilari

# FARMACO EQUIVALENTE (GENERICO)

Il farmaco generico è definito come “un **medicinale a base di uno o più principi attivi** prodotti industrialmente e **non protetti da brevetto o da certificato** protettivo complementare, **identificato dalla Denominazione Comune Internazionale (DCI) del principio attivo** (o, in mancanza, dalla denominazione scientifica del medicinale) seguita dal nome del titolare dell’AIC e **bioequivalente** rispetto a una specialità già autorizzata **con la stessa composizione qualitativa** in principi attivi, **la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche”**

*Rif.:DL 323 del 20/6/96*

# Farmaco bioequivalente o generico

- La **tecnica di produzione** è generalmente **la stessa** del farmaco *originator*
- Il **processo di produzione** è altamente **standardizzato**
- **Le analisi** previste **possono verificare** completamente **l'uguaglianza** del farmaco bioequivalente con il farmaco *originator*
  -
- I contaminanti sono quantificabili
- In rare occasioni, le formulazioni possono variare e influenzarne la bioequivalenza
- **Modifiche** relative al profilo di **efficacia** clinica e **tollerabilità** sono **minime**

Lacaná E et al. *Clin Pharmacol and Ther.* 2007;82:466-471.  
Woodcock J et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:437-442.

# FARMACO GENERICO E SPECIALITA' DI RIFERIMENTO

Il farmaco generico è bioequivalente alla specialità medicinale da cui deriva (ORIGINATOR) e quindi perfettamente **interscambiabile** con essa a condizione che:

- contenga la **stessa quantità e qualità di principi attivi** (sono ammesse solo piccole variazioni negli eccipienti).
- risulti **bioequivalente** da un punto di vista **cinetico** (quindi uguale per assorbimento, livelli ematici, permanenza in circolo ed eliminazione).
- sia **sovrapponibile per efficacia clinica**.
- venga **commercializzato senza marchio**, con il nome del principio attivo seguito dal nome dell'Azienda, a **un prezzo inferiore di almeno il 20%**.

# Vantaggi dei farmaci bioequivalenti

Il principale vantaggio è la **riduzione dei prezzi** dei farmaci a brevetto scaduto



Tale risparmio **libera risorse**, che potrebbero essere utilizzate **per rendere più disponibili i farmaci innovativi**, senza rinunciare a terapie ormai consolidate.

# Farmaci con brevetto scaduto

Farmaci tradizionali



Farmaci generici/equivalenti

Farmaci biologici/biotecnologici



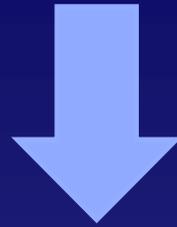
Farmaci biosimilari

# Farmaci biosimilari

Si definiscono **biosimilari** quei farmaci biologici/biotecnologici il cui **principio attivo è analogo, ma non identico per caratterizzazione e produzione**, a quello del medicinale di riferimento.

Con il termine **biosimilare** viene quindi indicato **un farmaco simile (e non indentico) ad un farmaco biologico** già autorizzato all'immissione in commercio e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale.

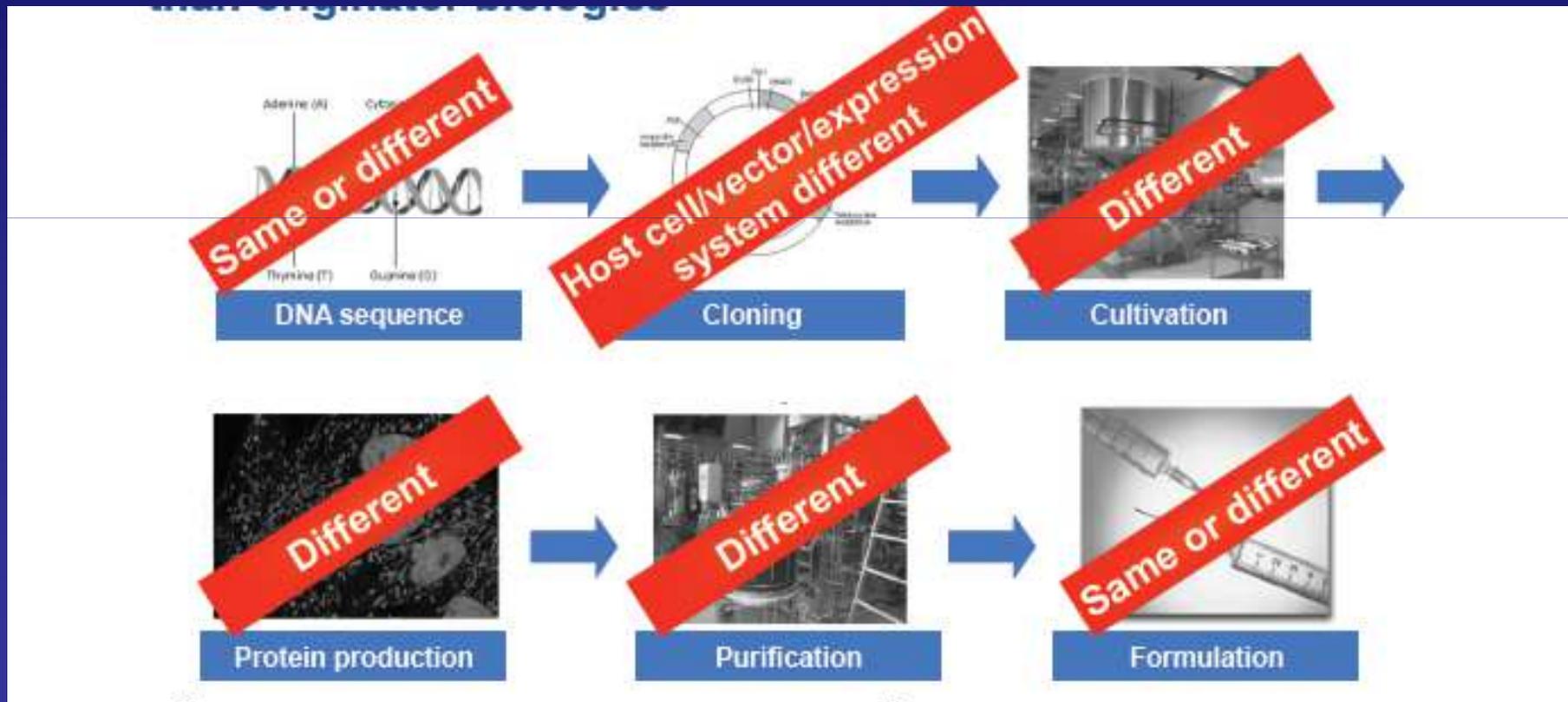




Il biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante processi produttivi inevitabilmente differenti, non possono essere identici, ma devono essere simili in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

# Processi di produzione differenti danno origine a prodotti differenti

Il processo di produzione del biosimilare è differente da quello del farmaco originatore



# Farmaci biosimilari: produzione e sicurezza

- La replicazione del processo di produzione può essere difficile se non impossibile perché il produttore del farmaco *originator* può detenere il brevetto relativo allo specifico processo di produzione
- Le differenze nel processo di produzione possono determinare un **differente profilo di sicurezza** del farmaco biosimilare rispetto all'*originator*



## Farmaci “*bio-better*”

In taluni casi è possibile che il farmaco biosimilare possa essere derivato da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento, tali da far sì che il prodotto biosimilare presenti profili di efficacia e di sicurezza persino superiori rispetto all'originatore.

Ci si riferisce a tali prodotti come prodotti “*bio-better*”.

# Farmaco biosimilare

- La **tecnica di produzione** può subire delle variazioni rispetto al *farmaco originator*

La **struttura e la forma** del biosimilare può differire rispetto all'*originator*

- Le **tecniche di analisi** non possono caratterizzare a pieno tali molecole, perché **altamente complesse**

Non è possibile dimostrare che il biosimilare sia uguale all'*originatore*

- Vi possono essere **differenti contaminanti** nel biosimilare in funzione del substrato/organismo utilizzato

- La **formulazione** può variare l'effetto del biosimilare

- **Non si possono stabilire variazioni relative al profilo di efficacia clinica e tollerabilità senza studi clinici di supporto**

*EMA Web site. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies.*

*EMA Web site. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use.*

# Differenze tra generico e biosimilare

<b>Caratteristiche</b>	<b>Generico<sup>1</sup></b>	<b>Biosimilare<sup>2</sup></b>
<b>Struttura</b>	Semplice	Complessa
<b>Grandezza</b>	Piccola con basso peso molecolare	Grande con alto peso molecolare
<b>Caratterizzazione</b>	Definita	Difficile
<b>Processo di produzione</b>	Semplice e controllato mediante sintesi chimica con uso di reagenti standard	Complesso su organismi viventi
<b>Purezza e stabilità del prodotto</b>	Alta	Eterogenee con impurità suscettibili a fattori ambientali e stoccaggio improprio
<b>Immunogenicità</b>	Bassa	Alta

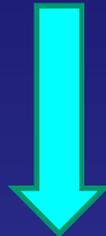
A Health-System Pharmacist's Guide to Biosimilars: Regulatory, Scientific, and Practical Considerations. 2013. [www.biosimcentral.org](http://www.biosimcentral.org).

1. Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL et al. J Natl Compr Canc Netw. 2011; 9(4):S1-22.
2. Crommelin D. Eur J Hosp Pharm Science. 2005; 1:11-7.

**Farmaci generici e biosimilari:  
differenze nelle procedure regolatorie  
per l'approvazione in commercio**

# Farmaci con brevetto scaduto

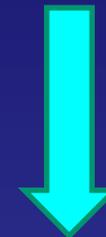
Farmaci tradizionali



**Bioequivalenza**

Farmaci generici/equivalenti

Farmaci biologici/biotecnologici



Farmaci biosimilari

## La Procedura di autorizzazione è semplificata rispetto al farmaco originatore

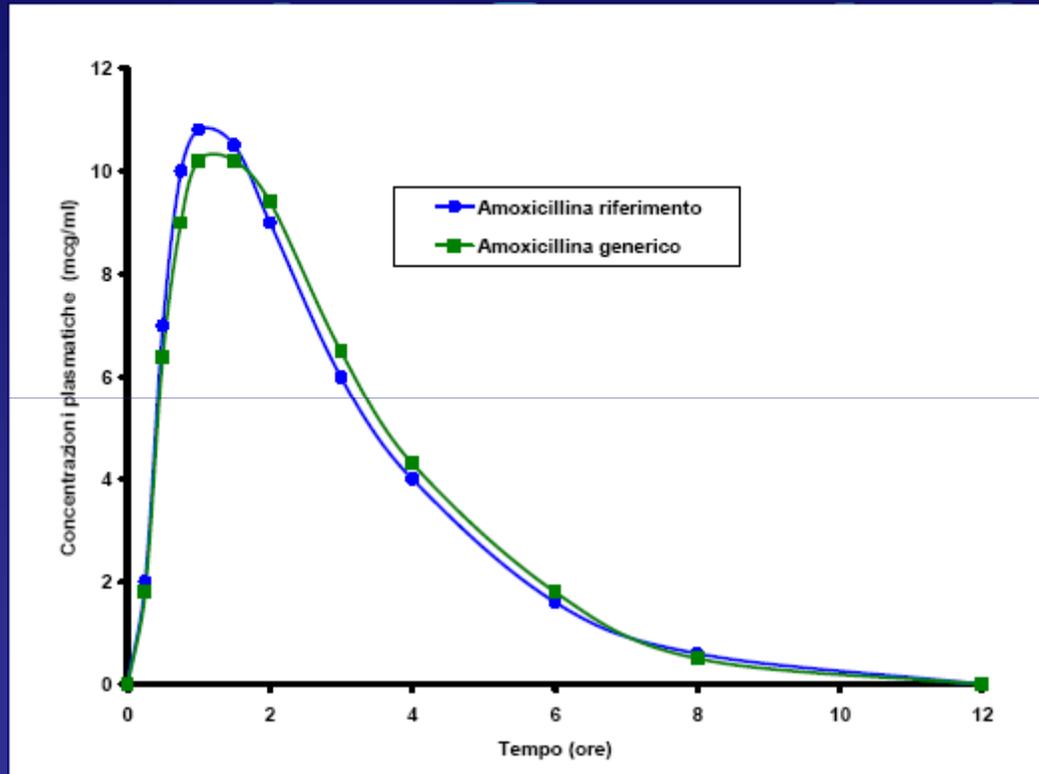
Il produttore di un medicinale equivalente per ottenerne l'AIC, è dispensato, salvo casi particolari, dal presentare studi di efficacia e sicurezza in quanto la molecola è già nota.

Quindi, nel dossier di un bioequivalente la parte relativa alla sicurezza non contiene una documentazione originale, bensì un rapporto bibliografico, in cui sono discussi sinteticamente i risultati degli studi pubblicati sulle varie prove a suo tempo condotte per il medicinale di riferimento.

Devono, invece, essere prodotti dati che dimostrino la qualità (ottenuta secondo le norme di buona fabbricazione) e la bioequivalenza (BE) con il farmaco di riferimento.

# La bioequivalenza

Legge 8 agosto 1996, n. 425. (Si definiscono le caratteristiche del farmaco generico e le modalità per ottenere l'AIC)



## Profilo cinetico

Il medicinale generico deve risultare **bioequivalente** rispetto alla specialità di originatrice (stesso assorbimento, stessi livelli ematici di picco e valle, stessa permanenza in circolo, stessa velocità di eliminazione)

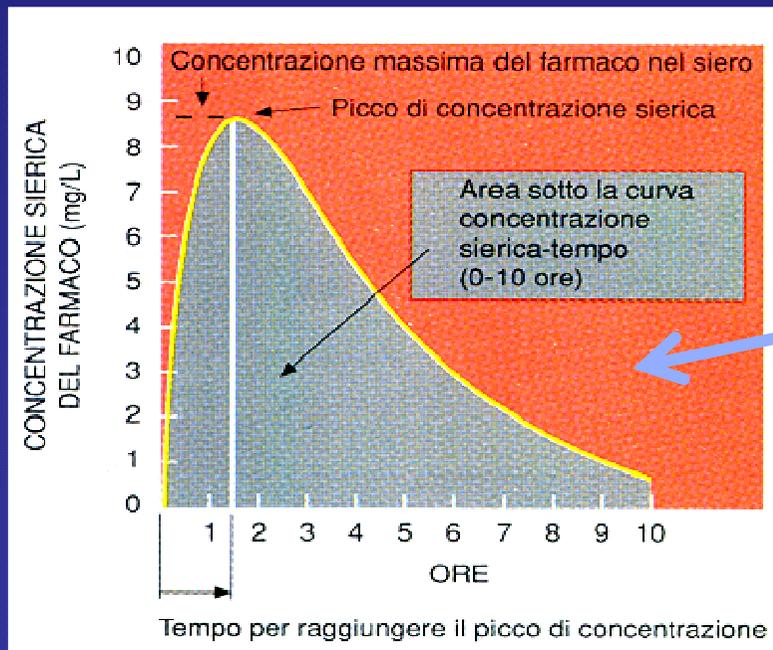
**Il range dell'AUC deve essere compreso tra 80% e 125% rispetto all'originatore**

	Amoxicillina riferimento	Amoxicillina generico	P
C max (mcg/ml)	10,8	10,4	>0,05
T max (ore)	1,75	1,85	>0,05
AUC (ore*mcg/ml)	36,1	36,3	>0,05

# Definizione

## BIOEQUIVALENZA

Due prodotti farmaceutici sono **bioequivalenti** se sono **farmaceuticamente equivalenti** e le loro **biodisponibilità** in termini di velocità e quantità, dopo la somministrazione di una stessa dose molare, sono **simili** a tal punto che i loro **effetti clinici** possono essere considerati **essenzialmente gli stessi**.



**Curva dell'andamento della concentrazione plasmatica di un farmaco in funzione del tempo**

### Biodisponibilità

velocità e quantità di principio attivo liberata da una forma farmaceutica nella circolazione generale, determinata in base alla curva concentrazione-tempo.

# Bioequivalenza e Parametri Farmacocinetici

Parametri	FARMACO	FARMACO DI	FG/FR	VARIAZIONE
Farmacocinetici	GENERICO	RIFERIMENTO	FG - FR	%
$C_{\max}$	$C_{\max}^G$	$C_{\max}^R$	$C_{\max}^G / C_{\max}^R$	<u><math>\pm 20\%</math></u>
AUC	$AUC^G$	$AUC^R$	$AUC^G / AUC^R$	<u><math>\pm 20\%</math></u>
$T_{\max}$	$T_{\max}^G$	$T_{\max}^R$	$T_{\max}^G - T_{\max}^R$	<u><math>\pm 20\%</math></u>

# Farmaci con brevetto scaduto

Farmaci tradizionali



Farmaci generici/equivalenti

Farmaci biologici/biotecnologici



Comparabilità di  
qualità, non-  
clinica e clinica

Farmaci biosimilari

# Procedura europea di approvazione centralizzata per i farmaci biosimilari

Nell'Unione Europea, tutte le domande di AIC dei medicinali biologici, tra cui i biosimilari, sono esaminate dall'EMA attraverso la procedura centralizzata.

**L'EMA è stato il primo ente regolatorio ad aver istituito un quadro normativo specifico per il percorso di approvazione dei medicinali biosimilari.**

Il quadro normativo europeo ha successivamente ispirato molti paesi in tutto il mondo (Australia, Canada, Giappone, Turchia, Singapore, Sud Africa, Taiwan, USA, nonché l'Organizzazione mondiale della sanità).

# L'iter registrativo è specifico per ciascuna categoria di farmaco biosimilare

L'EMA ha pubblicato delle linee guida:

- **generali** e specifiche per alcuni aspetti particolari **della dimostrazione della biosimilarità** nell'ambito della valutazione dei dati di qualità, non clinici e clinici
- **specifiche per le singole categorie di medicinali biosimilari** (es. eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF, etc.).

# Esercizio di comparabilità

Insieme di una serie di **procedure di confronto** tra il farmaco biosimilare e il suo prodotto di riferimento che iniziano dagli **studi di qualità** (comparabilità chimico-fisica e biologica), proseguono con la **valutazione della comparabilità non clinica** (studi non clinici comparativi) e con quella **clinica** (studi clinici di **fase I e III** volti alla valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo gli studi di immunogenicità).



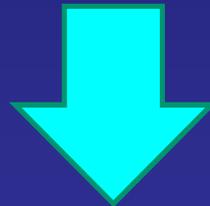
**Lo scopo dell'esercizio di comparabilità è dimostrare che il farmaco biosimilare non presenti alcuna differenza clinica significativa rispetto al prodotto di riferimento**

# Vantaggi dei Farmaci Biosimilari

Date le modalità di sviluppo e le procedure di produzione, i farmaci biologici sono caratterizzati da elevati costi.

I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica per il trattamento di numerose malattie gravi e debilitanti.

Generalmente sono farmaci a carico del sistema sanitario nazionale.



**Analogamente a quanto avviene per i farmaci generici/equivalenti, la commercializzazione dei farmaci biosimilari può aumentare la competitività dei mercati e quindi produrre prezzi inferiori per le terapie biologiche a brevetto scaduto**

# Differenze nelle procedure regolatorie tra equivalenti e biosimilari

	<b>Generico</b>	<b>Biosimilare</b>
<b>Prove richieste</b>	Qualità	Comparabilità di qualità
	Bioequivalenza	Studi clinici e non
<b>Vantaggi</b>	Prezzi inferiori	Prezzi inferiori

**I bioequivalenti e i biosimilari come alternativa ai farmaci originatori:**

**la questione della interscambiabilità e sostituibilità**

# Interscambiabilità

*“Un prodotto farmaceutico interscambiabile è un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere scambiato nella pratica clinica.”*

*(WHO 300 Technical Report Series, No. 937, 2006).*

L'Intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro equivalente in un determinato contesto clinico su iniziativa, o con l'accordo, del medico prescrittore.

*(European Generic medicines Association, EGA).*

L'Intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro che ha lo stesso profilo rischio-beneficio e che si prevede abbia lo stesso effetto clinico in un determinato contesto clinico su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore.

*(EFPIA-EBE/EuropaBIO).*

Criticità relative all'**interscambiabilità** tra i  
farmaci *originator* e  
i rispettivi farmaci generici o biosimilari

# Limiti nella interscambiabilità del farmaco generico

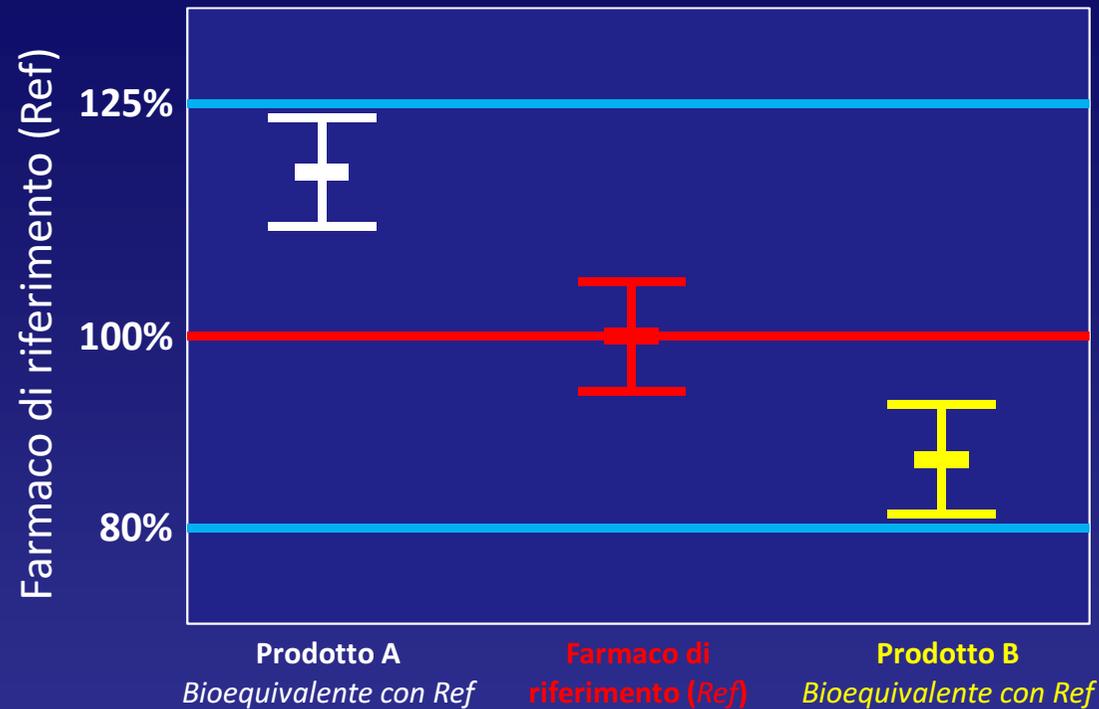
## 1. Modalità di approvazione dei farmaci equivalenti

- La procedura di approvazione di tali farmaci è più semplice e rapida rispetto a quella dei farmaci con marchio
- Si basa sulla dimostrazione di requisiti di qualità e di bioequivalenza con la specialità *originator*



**Tale procedura non garantisce che due o più equivalenti dello stesso farmaco di marca siano tra loro realmente bioequivalenti, poiché l'intervallo di bioequivalenza potrebbe risultare al di là del limite prefissato, pur essendo risultato per entrambi nei limiti di tale *range* rispetto all'*originator*.**

# Il concetto di bioequivalenza non gode della proprietà transitiva



Il Prodotto A e il prodotto B non sono bioequivalenti tra loro  
(Bioequivalenza > 20%)

Dovrebbe essere necessario limitare la possibilità di interscambiare gli equivalenti di uno stesso farmaco *originator* tra loro.

## 2. Scelta dell'intervallo accettabile (80-125%) di bioequivalenza per qualsiasi categoria terapeutica.

Può ritenersi idonea per quei **farmaci che hanno un ampio margine di manegevolezza** (es. FANS, antibiotici, ecc.) e che, pertanto, risultano efficaci e sicuri anche al limite di tale *range*.

Potrebbe essere **non appropriata** per quei **farmaci che sono caratterizzati da un *range molto stretto*** (es. anticoagulanti, digitalici, teofilline, antiepilettici, ecc).



**Potrebbe essere importante definire intervalli di bioequivalenza differenti a seconda del principio attivo preso in considerazione**

### 3. I bioequivalenti non contengono necessariamente gli stessi eccipienti del farmaco originator.

Gli **eccipienti** sono sostanze che, anche se **non dotate di un'azione farmacologica** (inerti), conferiscono al medicinale una forma idonea ad essere somministrata (compressa, capsula, supposta, soluzione iniettabile ecc.).

Vi sono **eccipienti che richiedono cautela** nell'uso da parte di alcune particolari categorie di pazienti (es. farmaci contenenti saccarosio devono essere somministrati con attenzione ai pazienti diabetici; contenenti lattosio non sono indicati in soggetti intolleranti a questa sostanza. I parabenici possono determinare reazioni allergiche).

**La presenza di questi eccipienti** in un medicinale, indipendentemente dal fatto che si tratti di un farmaco originatore o di un equivalente, **può indurre reazioni avverse**.



**Il profilo di tollerabilità del farmaco bioequivalente può essere differente rispetto a quello del farmaco originator**

# Limiti nella interscambiabilità del farmaco biosimilare

## 1. Processo di produzione

I farmaci biologici di riferimento e i biosimilari sono simili, ma non **identici**. Pertanto, non si può ritenere che biosimilare e farmaco di riferimento siano automaticamente intercambiabili, ma si deve prevedere che il passaggio tra i due farmaci sia attentamente monitorato

## 2. Mancanza di studi di fase II mirati ad individuare la dose del biosimilare

Si tiene conto degli studi di fase II effettuati con l'originatore.

### 3. Estensione d'uso del biosimilare

Dimostrata l'efficacia del biosimilare per l'indicazione principale, essa viene estesa anche alle altre indicazioni.

In oncologia, l'estensione d'uso potrebbe risultare inadeguata specie per molecole quali anticorpi monoclonali.

Ogni nuova indicazione terapeutica dovrebbe essere sottoposta ad iter registrativo specifico.

### 4. Rischio di immunogenicità

La somministrazione di proteine ricombinanti esogene nell'organismo può comportare lo sviluppo di anticorpi, che possono, non solo neutralizzare l'effetto biologico della proteina ricombinante e provocare un possibile insuccesso terapeutico, ma anche scatenare una reazione incrociata di neutralizzazione delle proteine endogene, con il conseguente rischio di effetti avversi.

# Differenze nell'interscambiabilità tra equivalenti e biosimilari

## Generico

## Biosimilare

### Limiti

Modalità di approvazione semplice e rapida

Processo di produzione differente

Intervallo accettabile di bioequivalenza

Mancanza di studi di fase II

Eccipienti talora diversi

Estensione d'uso

Immunogenicità

# Sostituibilità

La sostituibilità fa riferimento alla **pratica di sostituire un farmaco prescritto, con un farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente**, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento, dimostrata da appropriati studi di biodisponibilità.

*Agenzia Italiana del Farmaco – Concept Paper sui Farmaci Biosimilari 2012*



## Sostituibilità primaria

Si riferisce alla pratica medica di **iniziare una nuova terapia con un prodotto biosimilare o con un generico**, piuttosto che con il prodotto originatore di riferimento.

## Sostituibilità secondaria

Si riferisce alla **pratica medica e/o del farmacista di modificare la terapia di un paziente già in trattamento con un farmaco biologico con il suo biosimilare o farmaco tradizionale con il suo bioequivalente**.

# Prescrivibilità del farmaco generico in Italia

Il Governo ha approvato di recente una **legge (n. 95/2012)** che fornisce nuove indicazioni sulla prescrizione da parte dei medici:

*Il medico deve indicare in ricetta il nome del semplice principio attivo e non più del farmaco griffato.*

*Qualora il medico ritenga di dover **prescrivere una specifica specialità**, deve **apporre la clausola di non sostituibilità**, che deve essere debitamente motivata.*



**La validità della terapia è garantita dalla continuità terapeutica e non dal continuo sostituire un farmaco equivalente con un altro.**

# Disposizioni regolatorie relative alla sostituibilità del farmaco generico

L'AIFA pubblica periodicamente gli aggiornamenti relativi alle liste di trasparenza ai fini della rimborsabilità sui farmaci equivalenti disponibili in Italia.

Tali liste permettono di conoscere, a partire dal nome commerciale o dal principio attivo del farmaco, la confezione con prezzo per unità posologica più basso, la confezione con prezzo più basso e la lista dei farmaci equivalenti.

Si riferiscono, tuttavia, soltanto ai farmaci con obbligo di prescrizione medica e non agli OTC (farmaci da banco) e ai SOP (senza obbligo di prescrizione).

<b>Elenco confezioni per Principio Attivo</b>				
<b>Principio attivo</b>				
<b>Principio attivo</b>		<b>Aciclovir</b>	J05AB01	
<b>Confezione di riferimento:</b>		<b>100 ML 8% - USO ORALE</b>		
Farmaco	Confezione	Prezzo riferimento 15 aprile 2011	Prezzo Pubblico 15 marzo 2013	Differenza
<b>Nota</b>				
<b>ACICLOVIR MYLAN GEN</b>	<b>"400 MG/5 ML SOSPENSIONE PER USO ORALE" 1 FLACONE 100 ML</b>			
MYLAN S.P.A	AIC: 34738056	€ 13,90	€ 13,90	€ 0,00
<b>ACICLOVIR ALMUS</b>	<b>"8% SOSPENSIONE ORALE" FLACONE DA 100 ML</b>			
ALMUS S.R.L.	AIC: 33868023	€ 13,90	€ 13,90	€ 0,00

## Limiti nella sostituibilità del farmaco generico

- ❖ Ansia e insicurezza del paziente
- ❖ Riduzione della *compliance*
- ❖ Aumento del lavoro di informazione e *counselling* del medico e del farmacista
- ❖ Rischio di reazioni avverse
- ❖ Inefficacia o fallimento terapeutico

# Rischio clinico derivante dal *packaging e naming* dei farmaci equivalenti

Con l'uso dei farmaci bioequivalenti è aumentata la possibilità di scambio dei principi attivi e di conseguenza l'errore di assunzione.

Bisogna considerare che i "vecchi farmaci" sono conosciuti per nome, per colore delle compresse e della scatola perché usati da tanti anni, mentre per i bioequivalenti si deve attingere alla "memoria a breve termine", la memoria di cui sono più carenti soprattutto gli anziani.

Le aziende farmaceutiche che commercializzano i farmaci bioequivalenti utilizzano spesso tutte lo stesso colore di scatola per diversi principi attivi. Gli anziani spesso assumono 5 diversi farmaci contemporaneamente e 12 anziani su 100 ne assumono addirittura 10. Succede che la stessa scatola con lo stesso colore e con la stessa grafica contenga principi attivi molto diversi.

# Disposizioni regolatorie relative alla sostituibilità del farmaco biosimilare

L'**EMA** non ha espresso una posizione ufficiale, lasciando alle Autorità nazionali competenti dei differenti stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia.

Dalle raccomandazioni promulgate, emerge un atteggiamento di cautela:

“La decisione circa **la scelta prescrittiva** del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, **deve essere affidata a personale sanitario qualificato**”

*(Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1).*

**In Italia** la posizione dell'**AIFA** chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter alla stregua dei* prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica.

## Situazione regionale

In assenza di una disposizione legislativa centrale, **ogni Regione ha emesso o potrebbe emettere provvedimenti individuali**, che potrebbero essere discordanti in materia, mettendo così a rischio l'uguaglianza del diritto alla salute sul territorio nazionale.

Solo alcuni esempi ...



Regioni che prediligono i biosimilari:

- Toscana
- Molise
- Campania

## Toscana

### Delibera Regionale n. 592/2010

Nelle **procedure pubbliche di acquisto dei biosimilari** devono essere indicate esclusivamente la composizione, la via di somministrazione, le indicazioni terapeutiche e gli eventuali dosaggi”.

**Non è ammessa in nessun caso la sostituzione** con medicinali uguali in composizione forma farmaceutica e dosaggio prodotti da una azienda farmaceutica diversa.

La **scelta** da parte del curante **di prescrivere un farmaco diverso da quello aggiudicato** con la procedura pubblica di acquisto, deve essere **motivata alla direzione sanitaria di appartenenza**.

Eventuali **oneri economici aggiuntivi**, derivanti dalla prescrizione di farmaci diversi da quelli oggetto di gara, **non** possono essere posti **a carico del Servizio Sanitario Regionale**



# Molise

## Decreto Regionale n. 5/2010

I farmaci biosimilari devono essere utilizzati **come prima scelta nei pazienti “drug naive”**, salvo diversa indicazione terapeutica e/o giudizio clinico, che sarà oggetto di specifica relazione tecnica da inviare alla Commissione Terapeutica Regionale (CTR).

Deve essere **garantito, nei pazienti già trattati con farmaci biologici, l'impiego alternativo di un farmaco biosimilare**, salvo difforme giudizio clinico e condizioni di complessità assistenziale, oggetto di specifica relazione tecnica da inviare alla Commissione Terapeutica Regionale (CTR).

Deve essere assicurato al paziente il **trattamento con il farmaco biologico in caso di inefficacia terapeutica**, ovvero non sufficiente risposta terapeutica, **nonché di manifesta intolleranza al biosimilare**.



# Campania

## Decreto Regionale n. 34/2012 (D. n. 44/2010 - n. 15/2009)

“Tutti i medici prescrittori, all’atto della prescrizione di farmaci biologici, devono prediligere i farmaci biosimilari, a parità di indicazioni terapeutiche e modalità di somministrazione dei farmaci biologici stessi. I medici prescrittori motiveranno la diversa scelta terapeutica con apposita scheda/paziente, da allegare alla richiesta e da trasmettere on line, mensilmente, al Nucleo di controllo della appropriatezza”.

“La scheda/paziente non va compilata per quei farmaci biologici della stessa categoria ATC di quinto livello che abbiano ridotto il prezzo rispetto a quello vigente alla data di emanazione dei decreti commissariali n. 15 del 30.11.2009 e n. 44 del 14.07.2010, consentendo il conseguimento del risparmio previsto del 40%.

Nei confronti dei pazienti mai trattati, a parità di indicazioni terapeutica in scheda tecnica, va utilizzato il farmaco biosimilare con costo terapia più basso.

In caso di documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza va garantito il ricorso ad altro farmaco biologico.





**U.S. Food and Drug Administration**  
Protecting and Promoting *Your* Health

Nel 2012, la FDA ha emanato **3 linee guida**, secondo cui i **produttori** di **biosimilari** devono **produrre una serie di dati** di tipo strutturale e funzionale sulla nuova molecola di cui si chiede la registrazione, ma anche dati di **tossicità animale**, di **farmacocinetica e farmacodinamica nell'uomo**, così come **dati di immunogenicità e di efficacia e sicurezza testate nell'uomo**.

Oltre alla biosimilarità, **le aziende possono chiedere che i loro farmaci siano considerati “intercambiabili”** con quelli originatori, e quindi **il medico e il farmacista potranno sostituirli senza problemi**. In questo caso tuttavia è necessario che **le aziende producano maggiori dati** a supporto della loro richiesta di registrazione.

# Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci equivalenti

Oggi, nel campo della **Farmacovigilanza** sono in atto grandi cambiamenti soprattutto dal punto di vista regolatorio.

Con l'introduzione della **nuova normativa europea**, nel luglio del **2012**, tutti gli operatori sanitari sono tenuti a **segnalare qualsiasi evento avverso a farmaci** e, quindi, è offerta ai medici e a tutti gli operatori sanitari una grande possibilità, ossia quella di fare emergere anche eventuali problemi correlati all'uso dei farmaci equivalenti, compresi quelli relativi al fallimento terapeutico.



**Il fallimento terapeutico è ritenuto, a tutti gli effetti, una reazione avversa ed è, pertanto, necessario implementare meglio e con più impegno il monitoraggio degli eventi avversi dei farmaci equivalenti.**

# Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci biosimilari

I produttori di farmaci biologici e biosimilari sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto.

Ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un piano di gestione del rischio (*"Risk Management Plan"*; EU-RMP) che espliciti in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo:

- il profilo di sicurezza del farmaco;
- le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale.

L'EU-RMP per un medicinale biosimilare deve, in aggiunta, tener sempre conto del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento.

# Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci biosimilari secondo la nuova normativa europea

I medicinali biologici e i biosimilari sono classificati come “priorità” per le attività di farmacovigilanza e ne impone l’inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggi aggiuntivi.

L’autorizzazione all'immissione in commercio può essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES).

*Direttiva Europea 2010/84/EU*

# Costi dei farmaci generici e biosimilari

Seppur di prezzo inferiore rispetto alle molecole di riferimento, il costo associato ai farmaci generici è di gran lunga inferiore rispetto ai farmaci biosimilari.

E', tuttavia, importante ricordare che:

Non si possono considerare i farmaci generici come molecole di classe B, che costano poco e che non hanno la stessa validità dei farmaci originatori perché ciò è pericoloso per la sostenibilità del sistema sanitario.

Allo stesso modo, non si possono definire i farmaci biologici come le molecole "migliori" (e quindi ritenere i biosimilari di classe B) per la terapia delle patologie per cui sono stati autorizzati perché è altrettanto nocivo per la sostenibilità del sistema sanitario.

# Differenze nella sostituibilità tra equivalenti e biosimilari

	<b>Generico</b>	<b>Biosimilare</b>
<b>Aspetti regolatori</b>	Lista di trasparenza	Assenza lista di trasparenza
<b>Limiti</b>	Ansia dei pazienti	Diverse posizioni delle Regioni
	Compliance	
	Maggior rischio di ADR	
	Fallimento terapeutico	
	Errore nell'assunzione	
<b>Farmacovigilanza</b>	Monitoraggio ADR	Monitoraggio ADR

## Prospettive per i farmaci generici

Negli Stati Uniti, la **Food and Drug Administration (FDA)** ha stilato un **elenco di tutte le molecole a brevetto scaduto** (approvate per la loro efficacia e sicurezza secondo la Legge Statunitense *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*) e **della loro sostituibilità con i corrispondenti farmaci equivalenti**, insieme ad altre informazioni relative a eccipienti, parametri di bioequivalenza, nome della ditta farmaceutica, ecc.

Tale elenco, denominato **Orange Book**, è aggiornato periodicamente.

Questo elenco include sia farmaci soggetti a prescrizione che OTC.

# Orange Book

I farmaci sono classificati in due categorie principali, rappresentate da un sistema a codice:

**Categoria A:** farmaci considerati dalla FDA **terapeuticamente equivalenti** ad altri, per i quali:

1. **non vi sono sospetti o noti problemi di bioequivalenza.** Essi sono designati con le lettere: AA, AN, AO, AP o AT, a seconda della formulazione;
2. **reali o potenziali problemi di bioequivalenza sono stati risolti mediante appropriati test *in vivo* ed *in vitro* di bioequivalenza.** Essi sono designati con le lettere AB.

**Categoria B:** farmaci **non considerati** dalla FDA **terapeuticamente equivalenti** ad altri, per i quali:

1. **reali o potenziali problemi di bioequivalenza non sono stati risolti mediante appropriati test *in vivo* ed *in vitro* di bioequivalenza.** Spesso il problema è correlato alla formulazione piuttosto che al principio attivo. Essi sono designati con le lettere BC, BD, BE, BN, BP, BR, BS, BT, BX o B.

In Italia un elenco simile a quello contenuto nell'**Orange Book** statunitense ancora non esiste e la sua implementazione potrebbe rappresentare una buona linea guida per la sostituibilità di un farmaco.

# Prospettive future correlate ai generici

## Jumbo class

Attualmente, il problema è ben più ampio, poiché **non si parla più solamente di farmaci equivalenti** rispetto a quelli originatori, ma anche di **equivalenza terapeutica di classe**.

Si parla di **classi terapeutiche omogenee** quando gruppi di molecole presentano uguali indicazioni d'uso e quando il loro meccanismo d'azione, l'efficacia e i rischi sono sostanzialmente sovrapponibili. Si definiscono, a livello europeo, anche **"jumbo class"**.

Tali categorie **non tengono**, però, **conto dell'eventuale presenza di farmaci equivalenti**.

**Le "jumbo class" coprono, attualmente, un'ampia quota di mercato** (es. statine, IPP, ecc.) e trovano applicazione per la negoziazione dei farmaci, nelle procedure di prezzo e rimborso e nelle attività ospedaliere di acquisto (es. in Danimarca e Olanda, Germania, Olanda e Ungheria).

## Prospettive future correlate ai generici

L'**equivalenza terapeutica di classe** non significa sempre interscambiabilità.

Una sostituzione non corretta della molecola può avere, infatti, grosse ripercussioni sui pazienti, che potrebbero essere non adeguatamente trattati.



**Obbligo delle Autorità competenti** sarebbe quello di **stabilire**, attraverso un Tavolo Tecnico *ad hoc*, con il supporto in particolare di clinici e farmacologi, **i criteri di equivalenza terapeutica nell'ambito di ciascuna classe**, senza tralasciare possibili implicazioni legali.

# Prospettive future correlate ai biosimilari (1)

Per i pazienti i farmaci biologici/biotecnologici (e i corrispondenti biosimilari) hanno rappresentato una svolta.

Accanto al problema dei **costi**, si pone anche quello dell'**omogeneità delle linee guida**.



In particolare, **in Italia manca una Legge sui biosimilari** che garantisca una linea di comportamento unica e non frammentata a seconda delle Regioni.

# Prospettive future correlate ai biosimilari (2)

## Posizione della SIF

*“Il biosimilare non è un sinonimo di generico”*. Ciò non significa che il biosimilare sia necessariamente inferiore.

### *Questioni aperte*

#### **Quali pazienti sono candidabili al biosimilare?**

Pazienti di nuova diagnosi, ma cautela per i pazienti con storia clinica complessa.

#### **Chi decide la sostituzione del trattamento?**

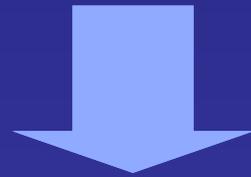
La sostituzione senza l'avallo del medico non è raccomandabile.

#### **In che misura può ripetersi la sostituzione di un biosimilare all'altro?**

La sostituzione ripetuta delle prescrizioni deve essere scoraggiata, pur in presenza della supervisione medica.

## CONCLUSIONI

I farmaci generici e biosimilari hanno caratteristiche diverse tra loro ma entrambi costituiscono un'opzione terapeutica aggiuntiva a disposizione dei medici e sono da preferire in particolare per il **trattamento dei soggetti "naive"**, mentre per i pazienti già in trattamento con farmaci biologici/biotecnologici la scelta di passare al farmaco biosimilare deve essere accuratamente valutata e ponderata.



**PRINCIPIO DELLA CONTINUITA' TERAPEUTICA  
(sia da originatore a biosimilare che viceversa)**