

Bioequivalenti e biosimilari: aspetti regolatori e loro impatto sull'appropriatezza prescrittiva

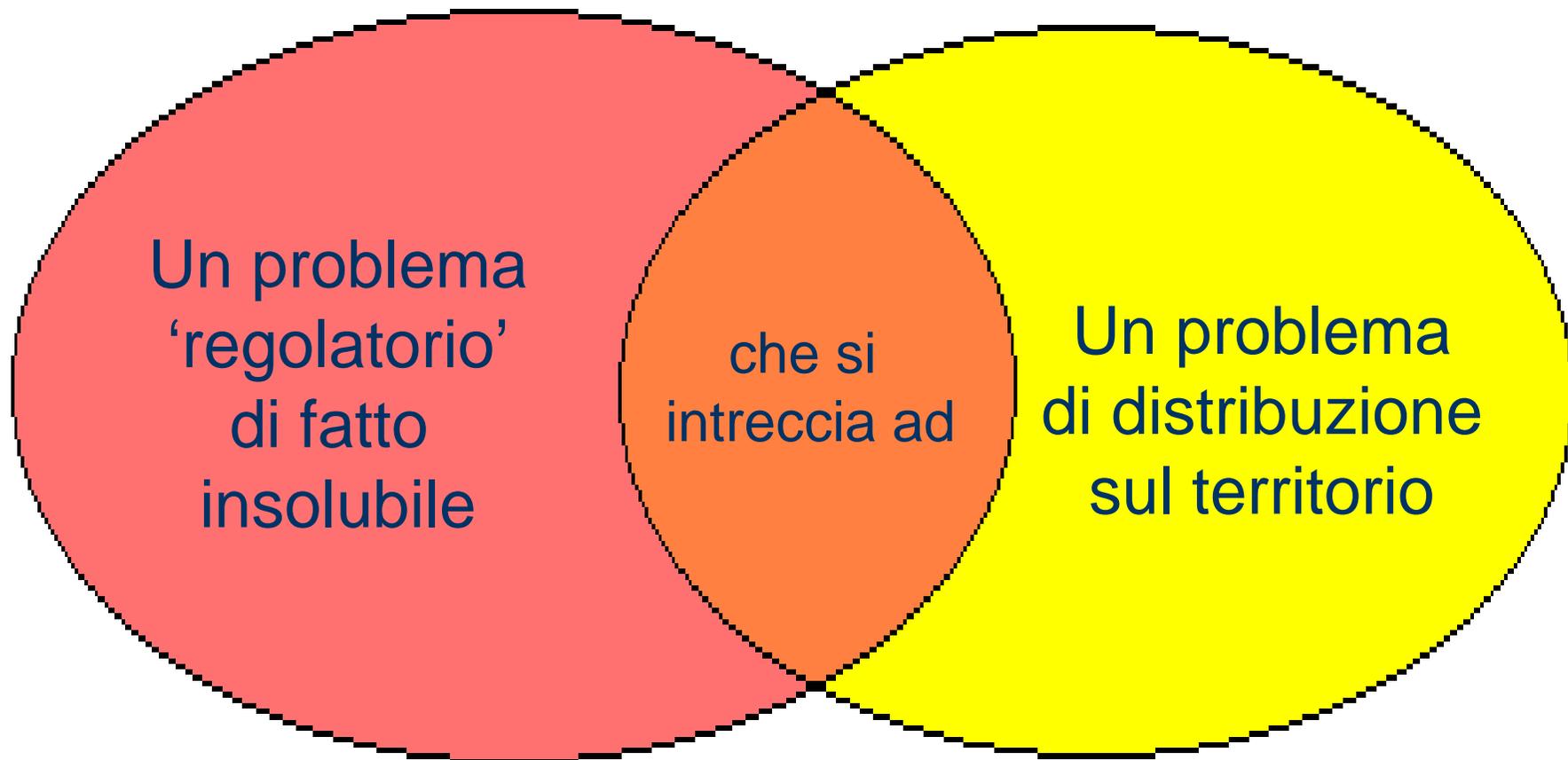
Pierluigi Navarra



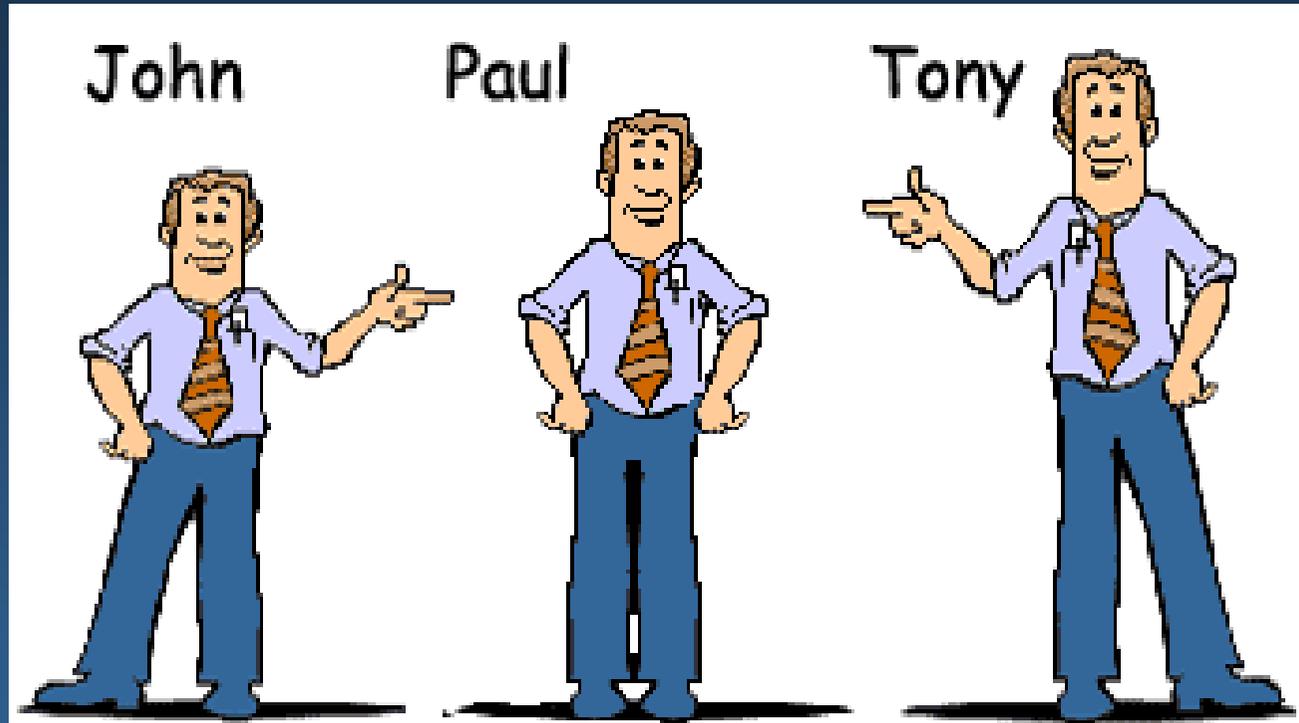
Istituto di Farmacologia
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Cattolica - Roma

"Analisi della prescrizione farmaceutica in Italia"
Presentazione del Rapporto Nazionale OsMed 2010
Roma, 8 Luglio 2010

Farmaci bioequivalenti: le criticità più rilevanti al presente



Il problema regolatorio:



La modalità di registrazione dei generici assicura la bioequivalenza fra prodotto 'TEST' e prodotto 'REFERENCE', **ma non dei diversi generici fra di loro:** il problema della 'switchability'

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

2. SCOPE

“ ...Furthermore, this guideline does not cover aspects related to generic substitution as this is subject to national regulation.”

Il problema di mercato:



- L'attuale modalità di distribuzione attraverso le farmacie territoriali rende aleatorio ogni discorso di continuità terapeutica;
- Forte impatto sull'appropriatezza prescrittiva nell'uso cronico e/o nel paziente 'fragile'.

4.1.9 Narrow therapeutic index drugs



European Medicines Agency

London, 20 January 2010

Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

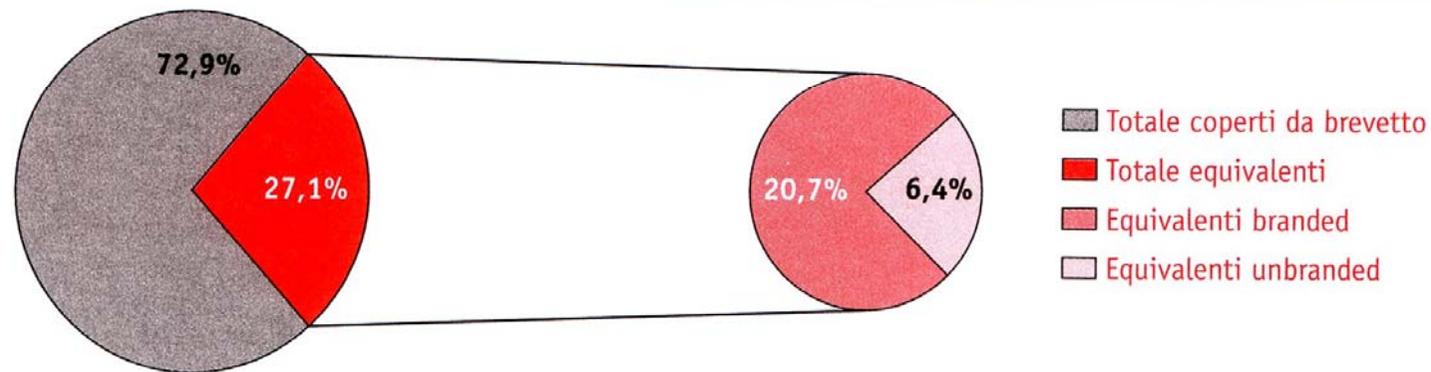
GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

“ ...It is not possible to define a set of criteria to categorize drugs as narrow therapeutic index drugs (NTID) and it must be decided case by case if an active substance is an NTID.

Le conseguenze: attitudine conservativa nell'impiego dei generici 'veri'

Figura D.2

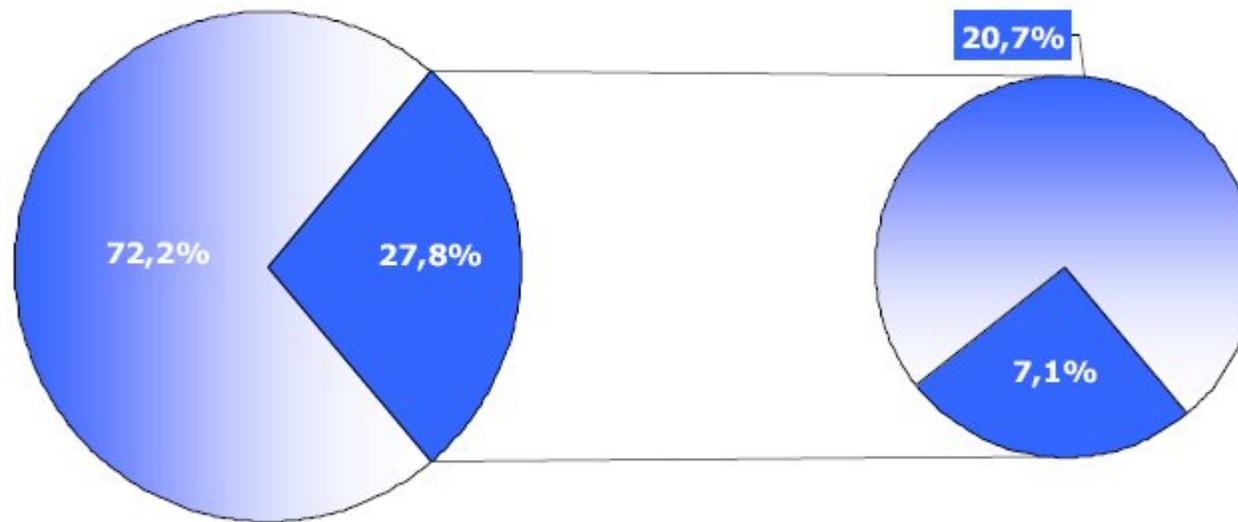
Proporzione della spesa territoriale[^] netta 2008 dei farmaci di classe A-SSN per copertura brevettuale*



* Sono state utilizzate le liste di trasparenza predisposte dalle Regioni nel corso del 2008
Branded: farmaci con brevetto scaduto con nome di fantasia
Unbranded: farmaci con brevetto scaduto con nome del principio attivo

Le conseguenze: attitudine conservativa nell'impiego dei generici 'veri'

Figura D.2 – Proporzione della spesa territoriale[^] netta* 2009 dei farmaci di classe A-SSN per copertura brevettuale



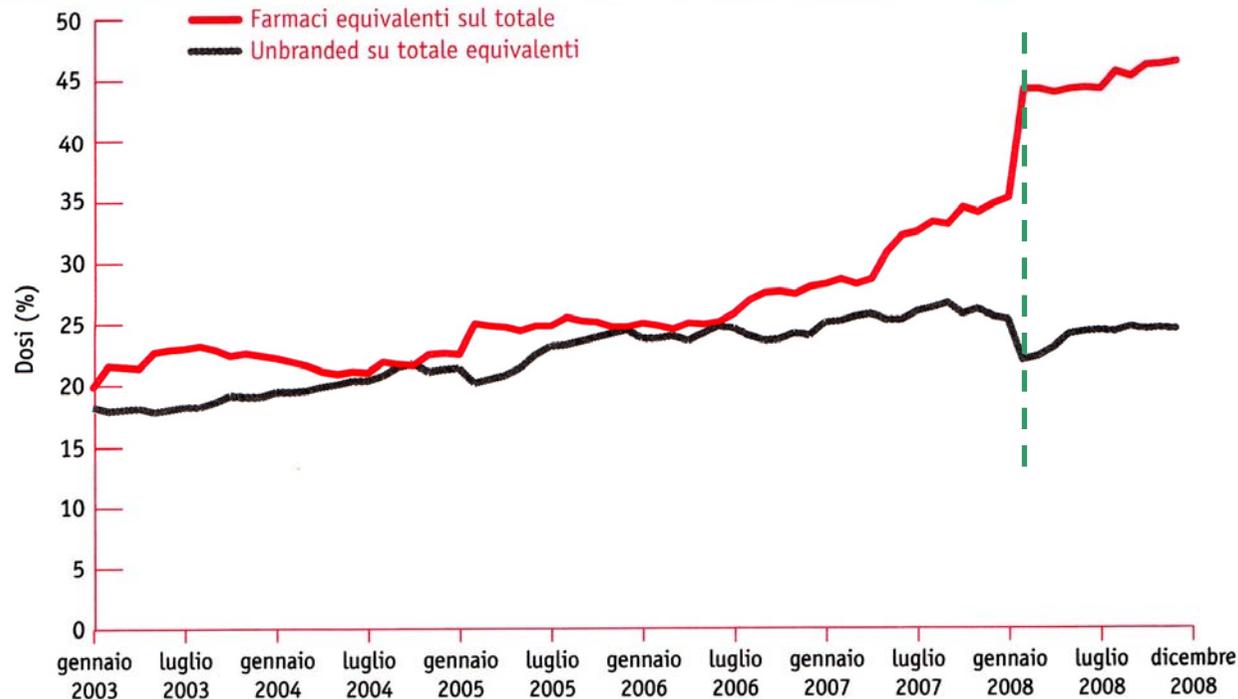
■ Totale coperti da Brevetto
■ Equivalenti Branded

■ Totale Equivalenti
■ Equivalenti Unbranded

Le conseguenze: attitudine conservativa nell'impiego dei generici 'veri'

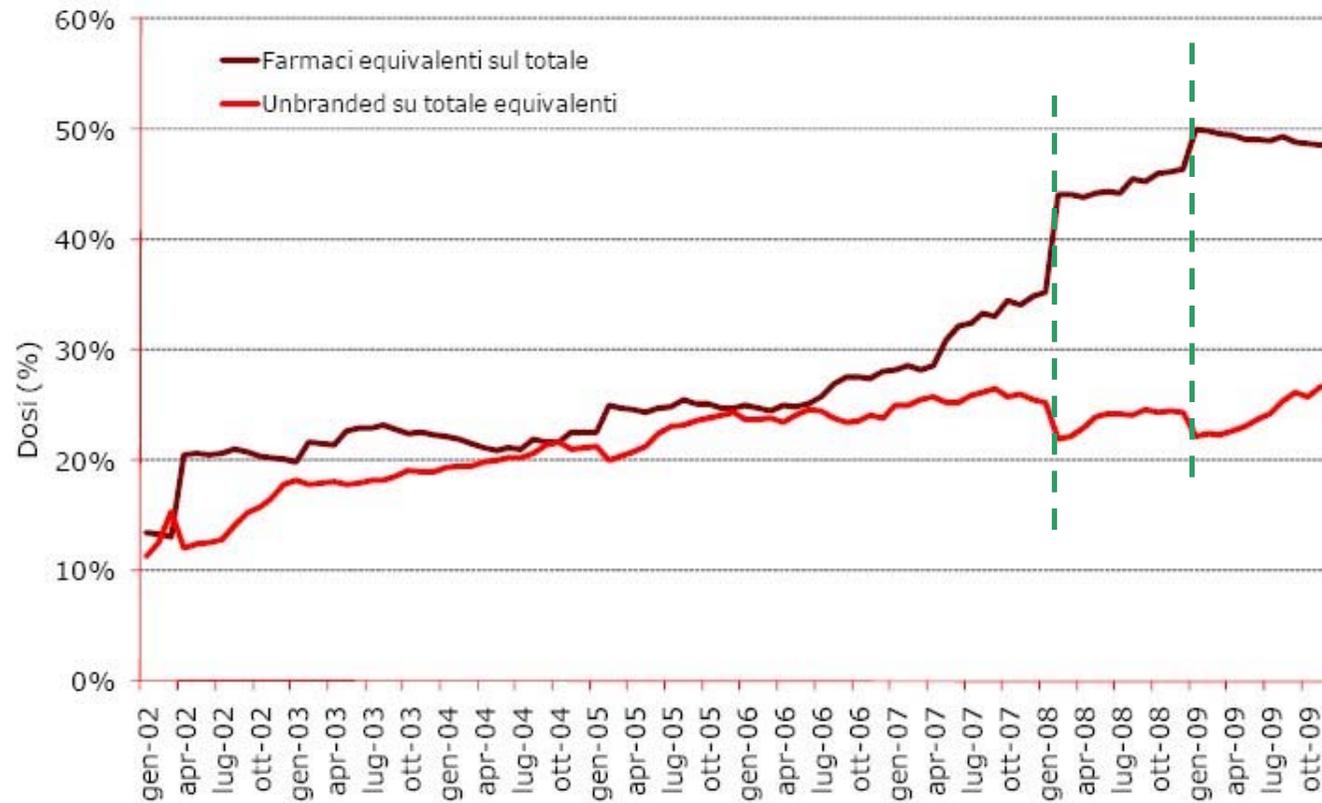
Figura D.1

Andamento dell'incidenza di dosi di farmaci equivalenti sul totale della classe A-SSN e dell'incidenza di dosi di farmaci unbranded sul totale degli equivalenti nel periodo 2003-2008

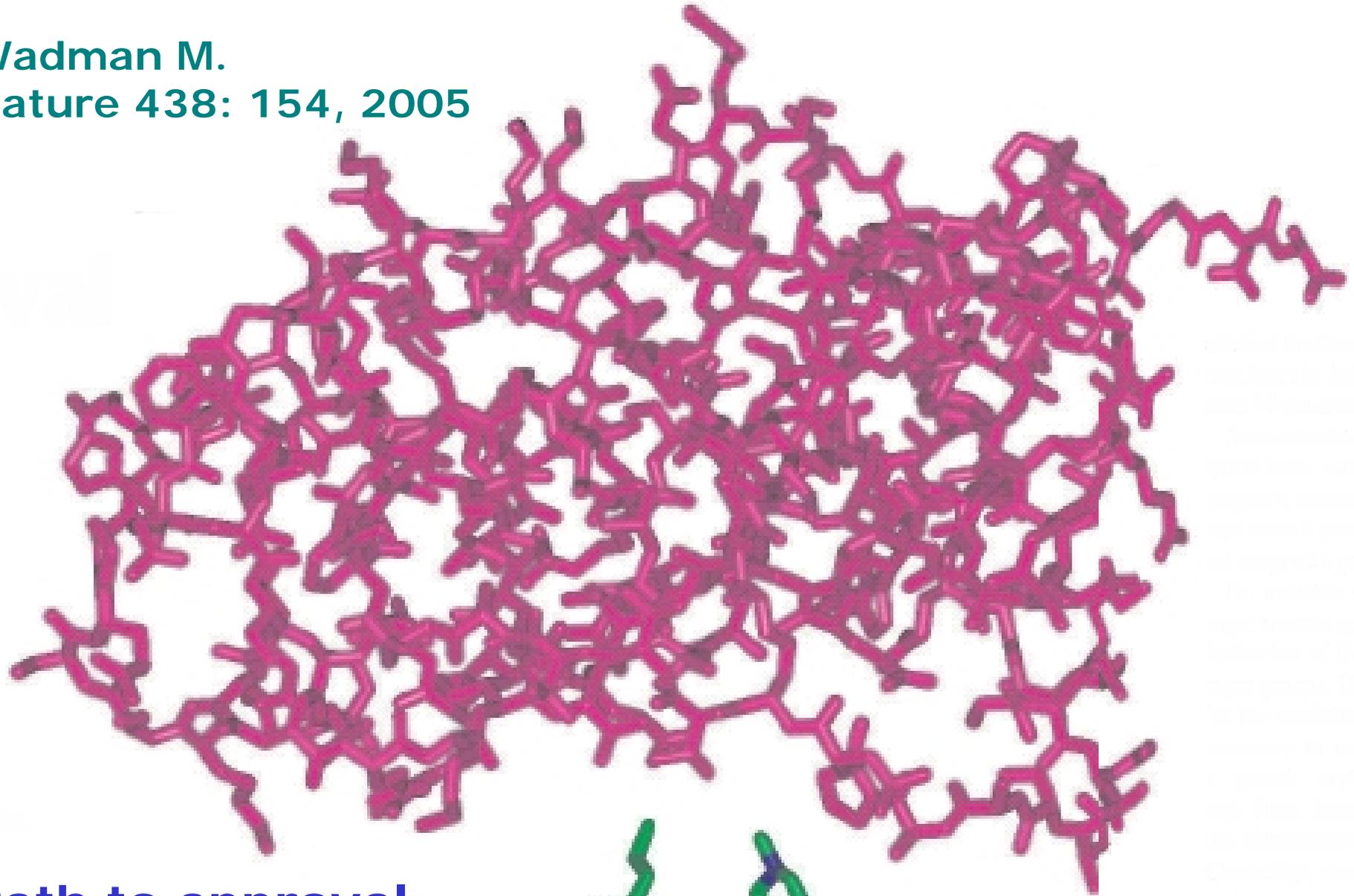


Le conseguenze: attitudine conservativa nell'impiego dei generici 'veri'

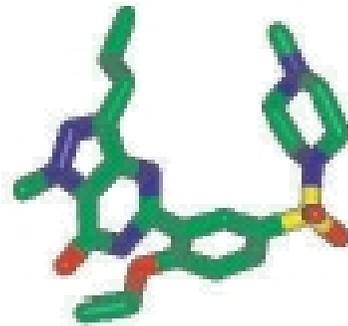
Figura D.1 - Andamento dell'incidenza di dosi di farmaci equivalenti sul totale della classe A-SSN e dell'incidenza di dosi di farmaci unbranded sul totale degli equivalenti nel periodo 2002-2009



Wadman M.
Nature 438: 154, 2005



Path to approval
proves rocky for
copycat biodrugs



Linee guida dell'EMA per i farmaci biosimilari

**A causa delle complessità dei prodotti biologici,
non è scientificamente appropriato
applicare a tali prodotti
l'approccio di valutazione
dei farmaci generici
(dimostrazione della bioequivalenza)**

Linee guida dell'EMA per i farmaci biosimilari

Valutazione attraverso il "Comparability Exercise"

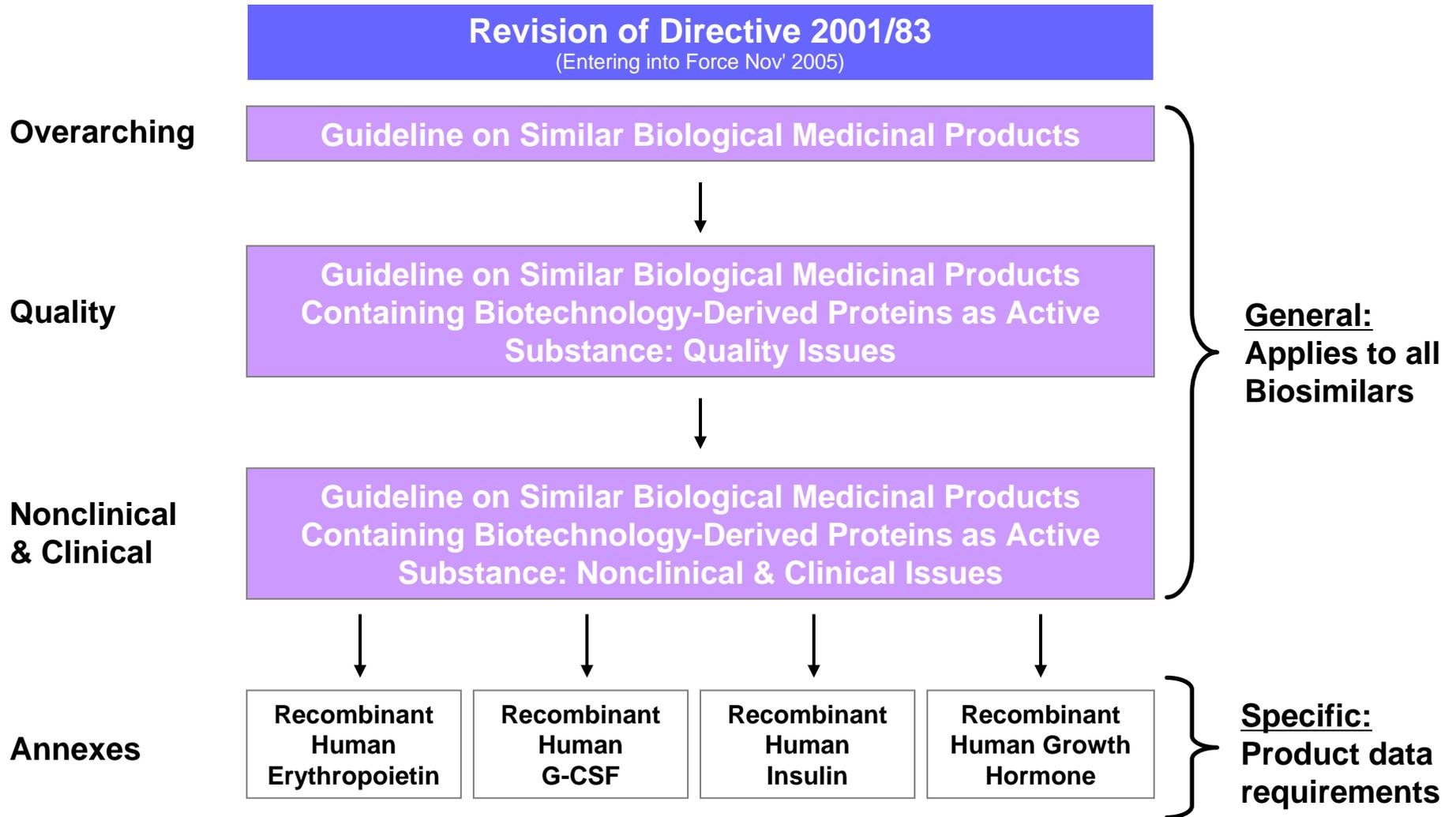
- ❖ Valutazione del Farmaco Biosimilare e del Farmaco Biologico in termini di:
 - ✓ Qualità
 - ✓ Sicurezza e Tollerabilità
 - ✓ Efficacia

- ❖ Programma clinico registrativo integrato dall'impegno a condurre Farmacovigilanza post-marketing (risk management plan)

Fonte: EMA – "Guideline on similar biological medicinal products" - 30 Oct. 05

Fonte: Donnarumma E. "Approfondimenti su: farmaci biologici biosimilari" – AIFA, BIF XV n.3, 2008

European Legislation & Regulatory Guidelines



Key Points Of EPO Guidelines

EMEA Guidance

Preclinical	Comparative non-clinical studies 3-month toxicology
Human PK equivalence	Single dose in healthy volunteers using SC and IV
Efficacy	2, double blind studies in nephrology SC for predialysis and IV for haemodialysis Dose and Hb levels to be collected
Extrapolation	Yes – data in nephrology may allow extension to other indications if same mechanism of action
Safety	300 patients from efficacy trial 1-year immunogenicity data
Pharmacovigilance	No precise requirements but immunogenicity identified as topic to be addressed

CHMP/94526/05

Effective date July 2006



European Medicines Agency

London, 24 July 2008

Doc. Ref. EMEA/CHMP/BMWP/170734/2008

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**CONCEPT PAPER ON THE REVISION OF THE GUIDANCE ON SIMILAR BIOLOGICAL
MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING RECOMBINANT ERYTHROPOIETINS**

3. DISCUSSION

The CHMP considers that the following points need to be revisited:

- The recommendation for the clinical data package as stated in the guideline is based on the assumption that both routes of administration (SC and IV) are approved for the reference product and that both routes are applied for by the biosimilar erythropoietin. The current clinical data requirements include phase III studies for both routes of administration because PK profiles and dose requirements usually differ. Based on the experience gained with the recent applications for biosimilar erythropoietins, it should be discussed whether and under which conditions extrapolation of efficacy data from one to the other route of administration via bridging studies (e.g. single dose and multiple dose PK/PD studies) could be an acceptable alternative.
- The possibility of extrapolation of efficacy and safety data to other indications of the reference product should also be reviewed.
- The current guideline recommends a study duration of at least 3 months and ideally 6 months for demonstration of comparable efficacy in both the correction phase and the maintenance phase study. Since stable dosing conditions are often not achieved within 3 months, a longer comparative observation period (e.g. at least 6 months) might be more appropriate.
- The guideline requests at least 12-month comparative immunogenicity data pre-licensing. It should be further highlighted and explained that a comparative phase less than the recommended 12 months might be of concern and under which circumstances this could be acceptable.
- It should be discussed whether immunogenicity evaluation for the SC route only will be sufficient for marketing authorization.
- Other parts of the guideline should be revisited and revised as appropriate.

Binocrit® has a longer storage time versus comparator epoetin alfa*



- Extended shelf life of 24 months¹ versus comparator epoetin alfa*
- Extended storage at room temperature (<25°C) for 3 days¹ versus comparator epoetin alfa*



1,000 IU/0.5 ml

2,000 IU/1 ml

3,000 IU/0.3 ml

4,000 IU/0.4 ml

5,000 IU/0.5 ml

6,000 IU/0.6 ml

8,000 IU/0.8 ml

10,000 IU/1 ml

¹Binocrit® Summary of product characteristics, August 2007.

*The comparator epoetin alfa is Eprex®/Erypo®.



Studi con Binocrit®

Studio	Stato	Fase	Numerosità
INJ-5 (volontari sani, iv)	Completato	I	80
INJ-6 (volontari sani, sc)	Completato	I	80
INJ-12 (volontari sani, sc)	Completato	I	80
INJ-9 (uremia, iv)	Completato	III	478
INJ-11 (chemioterapia, sc)	Completato	III	114
INJ-17 (uremia, sc)	In corso (!)	III	300
INJ-304 (uremia, sc)	In corso	III	500
PASS (uremia, iv)	In corso	IV post marketing	1500
Totale pazienti (completati)			3132 (832)



Interchangeability / Substitution

- » The EMA, based on the assessment of the Marketing Authorisation Application (MAA), provides information on quality, safety and efficacy data and as for all products a Plan for Risk Management and Pharmacovigilance.
- » This information can be considered by Health Authorities and Health Care Professionals when making decisions on interchangeability or substitution of medicines.



Challenges for Public Health Authorities

- **Interchangeability / Substitution**
 - » Substitution policies and interchangeability are decisions outside the remits of the EMEA.
 - » Interchangeability may have different meanings in different territories

Il punto di vista (semi-ufficiale) dell' AIFA (1)

- **Per quanto riguarda lo “switch” tra farmaco biotecnologico originario e biosimilare la posizione dell'AIFA è in sintonia con quella dell'EMA. Gli esperti concordano nel raccomandare cautela nell'effettuare la sostituzione e nell'escludere la possibilità della sostituzione automatica: solo il medico è in grado di valutare sulla base della singola situazione clinica e delle informazioni sul farmaco se ricorrere all'uso di un biosimilare.**
- **Per i pazienti di nuova diagnosi (“drug naive”) non vi sono motivi per consigliare cautela nell'adottare i farmaci biosimilari: il fatto che il biosimilare non può essere considerato allo stato attuale come un generico non significa che sia un farmaco inferiore rispetto all'originator.**
- **Al contrario la sua introduzione in commercio consente al medico di avere a disposizione più farmaci tra cui scegliere.**

Il punto di vista (semi-ufficiale) dell' AIFA (2)

- **Il mancato inserimento di tali farmaci nelle liste di trasparenza sino ad oggi è determinato dalla più complessa modalità di indagine richiesto dal "*comparability exercise*".**
A ciò va aggiunta la necessità di acquisire ulteriori dati di efficacia e sicurezza su vasta scala e a lungo termine.
- **Avendo infatti a disposizione dati limitati al momento dell'approvazione è importante raccogliere, al pari degli altri farmaci, ulteriori informazioni nel periodo post-marketing attraverso le attività di farmacovigilanza.**
- **per i biosimilari le linee guida EMEA prevedono l'attivazione di programmi specifici di farmacovigilanza.**

Giunta Regionale della Campania



*Il sub Commissario ad Acta
per l'attuazione del Piano di Riparto del Settore Sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 24/7/2009)*

C. Sempre al punto 3. ed in merito alla prescrivibilità del farmaco biosimilare si riporta il parere espresso dal Tavolo tecnico di lavoro regionale, di cui al decreto assessorile n. 276 del 26.10.2009: "Il tavolo tecnico concorda che i dati clinici a supporto sono sufficienti per l'introduzione del farmaco in PTOR, seguendo la linea proposta dall'AIFA di non permettere la sostituibilità in automatico. Sarà, infatti, giudizio del medico ricorrere alla possibilità di sostituire il farmaco in base alla situazione clinica: secondo l'AIFA tale prudenza appare non giustificata nei pazienti naive, essendo il farmaco biosimilare rispondente a requisiti di sicurezza ed efficacia".

Prot.n. 350/c/2010
del 31/03/2010