



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

Interferon alphacon-1

Interferon alpha-2a

Interferon alpha-2b

Peginterferon-alfa-2a

Peginterferon-alfa-2b

Interferon beta-1a

Interferon beta-1b

Interferon gamma-1b

Aldesleukin (IL-2)

Filgrastim (G-CSF)

Pegfilgrastim

Lenograstim (G-CSF)

Molgramostim (GM-CSF)

Sargramostim (GM-CSF)

Tasonermin (TNF- α)

Becaplermin (PDGF-BB)

Oprevelkin (IL-11)

Anakinra (IL-1-RA)

Proteine di fusione

Abatacept

Denileukin diftitox

Etanercept

Alefacept

Ormoni e peptidi

Human Insulin (2)

Insulin Lispro

Insulin Aspart

Insulin Glargine

Insulin Detemir

Epoetin alpha

Epoetin beta

Epoetin delta

Darbepoetin-alfa

Follitropin alfa

Follitropin beta

Somatropin (9)

Glucagon (2)

Teriparatide (PTH 1-34)

Salmon Calcitonin

Thyrotropin-alpha

Choriogondotropin A2

Osteogenic Protein-1

Diboterminalpha (BMP-2)

Pegvisomant (hGH antagonist)

Nesiritide (natriuretic peptide)

Lutropin-alpha

Fattori di coagulaz/ Inibitori

Eptacog alfa

Antihemophilic

Factor (3)

Morococog alfa

(FVIII mutein)

Nonacog alfa

Desirudin

Lepirudin

Drotrecogin-alfa

(Protein C act.)

alfa1-Proteinase inhibitor

Anticorpi

Abciximab

Adalimumab

Alemtuzumab

Arcitumomab

Basiliximab

Bevacizumab

Gemtuzumab

Ibritumomab

Infliximab

Palivizumab

Rituximab

Trastuzumab

Omalizumab

Efalizumab

Catuximab

Daclizumab

Enzimi

Alteplase (t-PA)

Reteplase

Tenecteplase (TNK-t-PA)

Dornase-alpha (RNase)

Imiglucerase

Agalsidase alfa and beta

Rasburicase

Laronidase

Monteplase

Vaccini

Hepatitis Vaccine (7)

Lyme Disease Vaccine

Diphtheria/Tetanus/

Pertussis Vaccine (2)

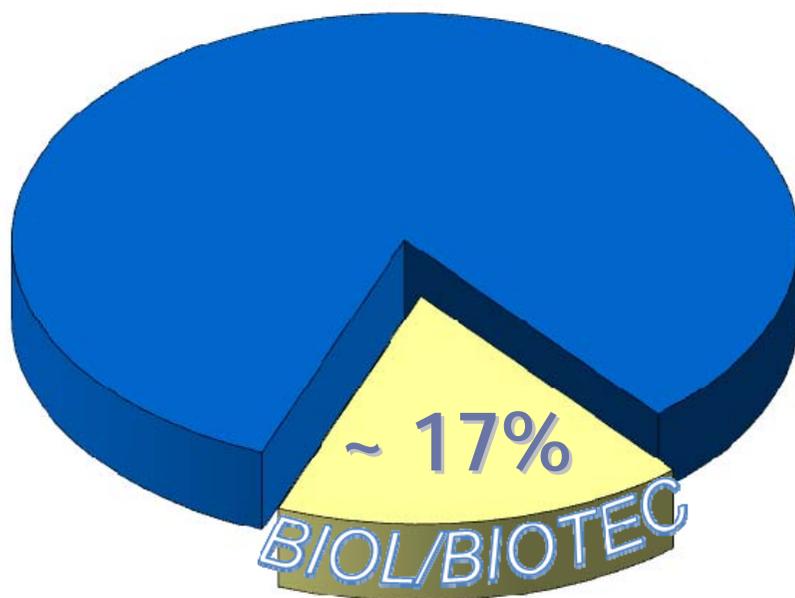
Rotavirus Vaccine

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

In giallo: proteine geneticamente o chimicamente modificate

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'inflammazione 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	Respinto da EMA
Interferone beta 1-b	No	
Insulina umana Insuline modificate	No	Sospese dalla Marvel in fase di valutazione EMA
Ormone della crescita	Si	
Filgrastin	Si	
Cetuximab	-	
Etanercept	-	
Infliximab	-	
Rituximab	-	
Interferone beta 1-a	-	
Trastuzumab	-	
Darbepoetina	-	
bevacizumab	-	

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

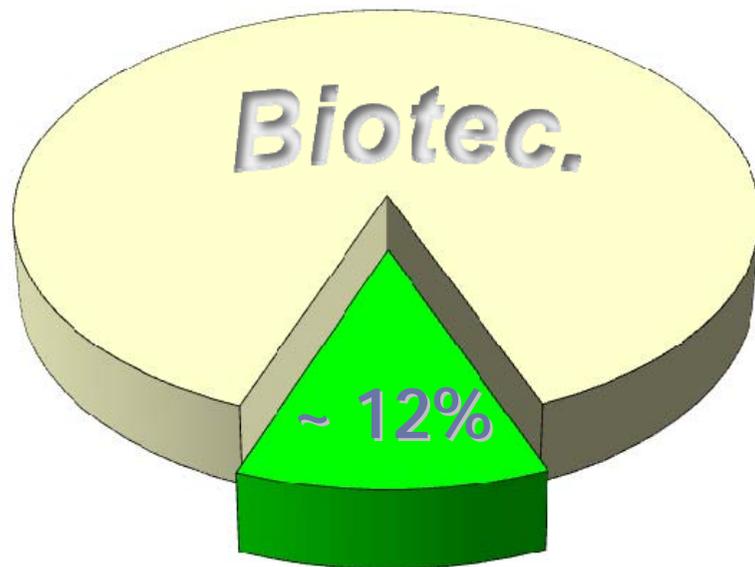
● Australia

- 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%

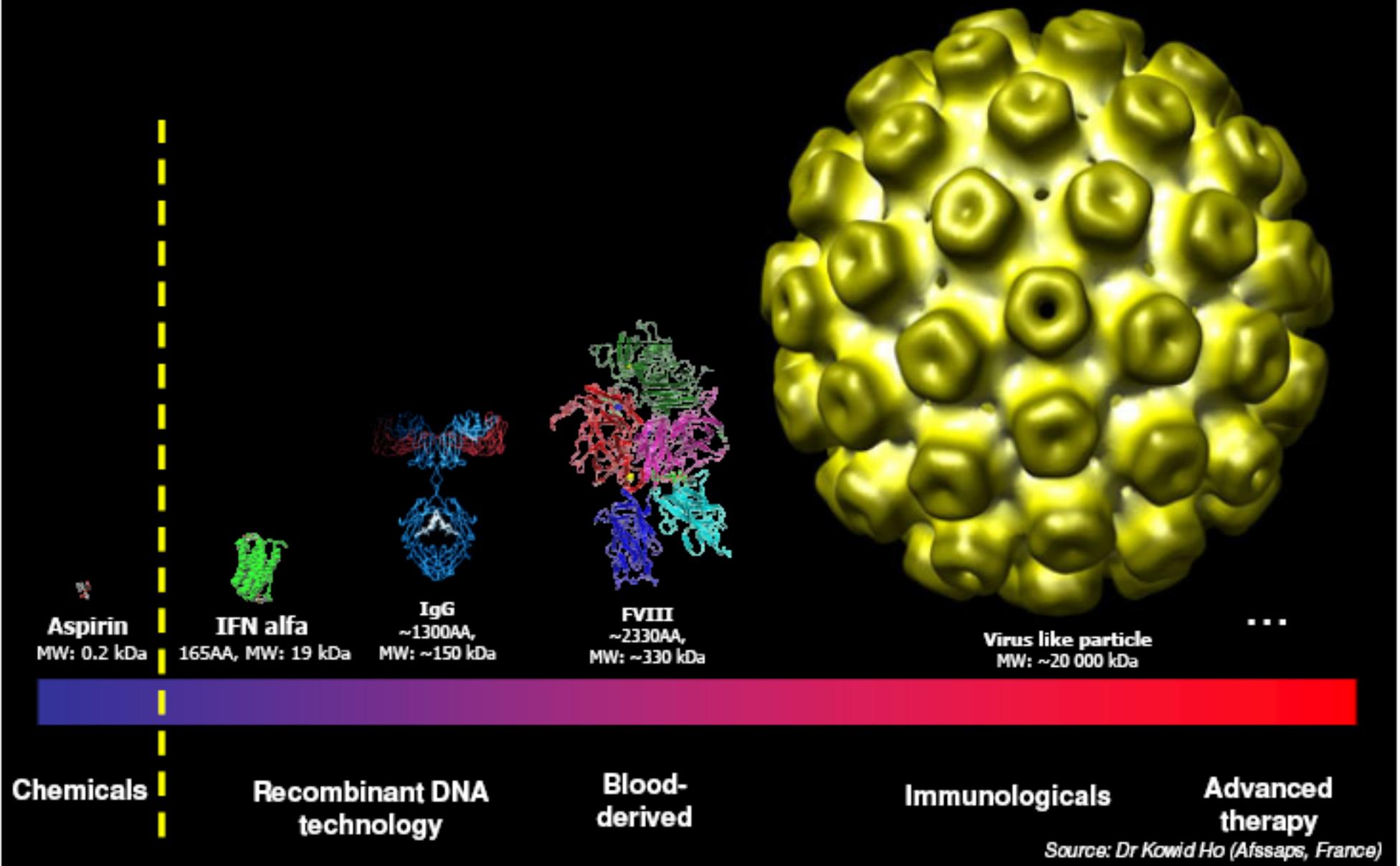
(~ 108 M €)

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

di cosa parlerò

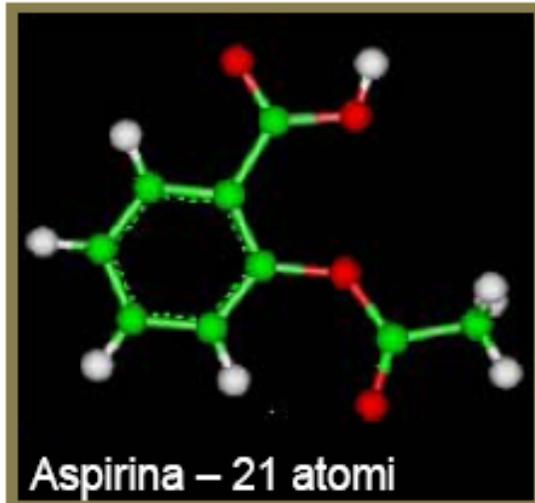
- *Entità economica dell'argomento*
- ***Criticità ...***
- *Come si dimostra la “biosimilarità”*
- *Biosimilari nelle gare di acquisto*
- *Tracciabilità dei biosimilari nel rapporto OsMed*

Spectrum of complexity



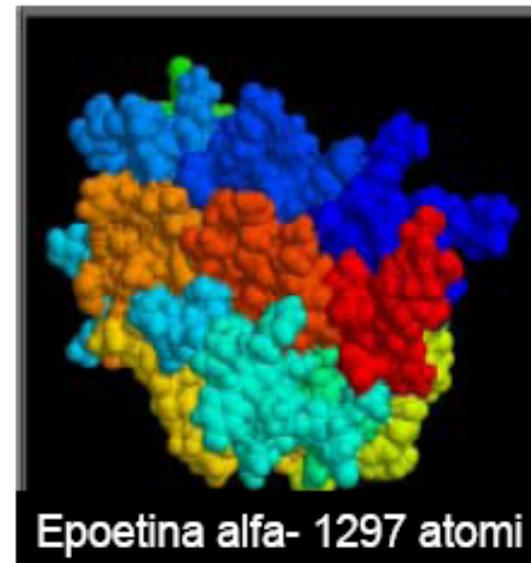
Da Klara Tiitso (European Medicines Agency): Biosimilars in the European Union- regulatory perspectives. 2010

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



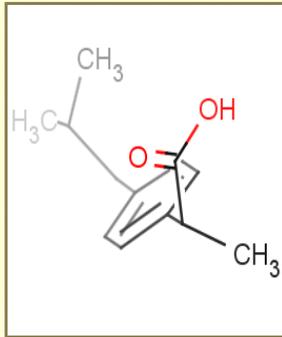
- Struttura semplice, basso peso molecolare,
- La sintesi è basata su reazioni chimiche relativamente semplici con variabili facilmente controllabili
- L'effetto dipende dalla struttura chimica
- La purezza può essere facilmente determinata

- 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

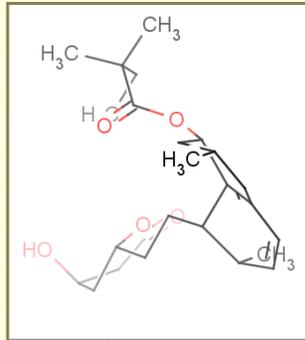


Strutture molecolari e dimensioni

13 C
206 Da

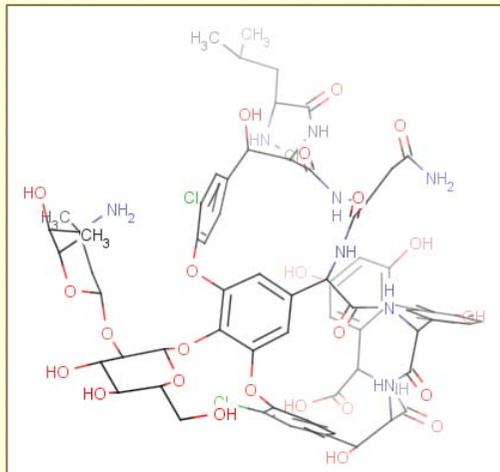


ibuprofene



simvastatina

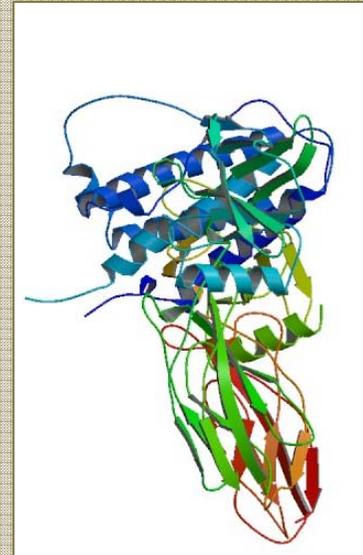
25 C
418 Da



vancomicina

66 C
1449 Da

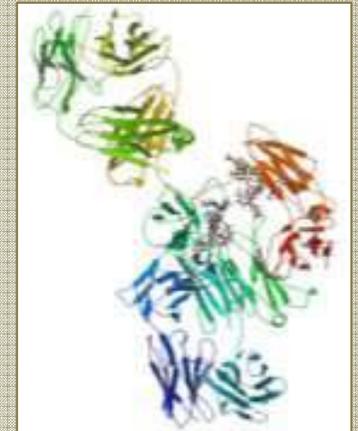
EPO alfa



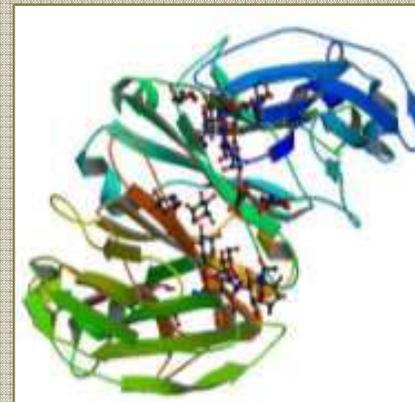
815 C
18.396 Da

6.470 C
145.531 Da

trastuzumab

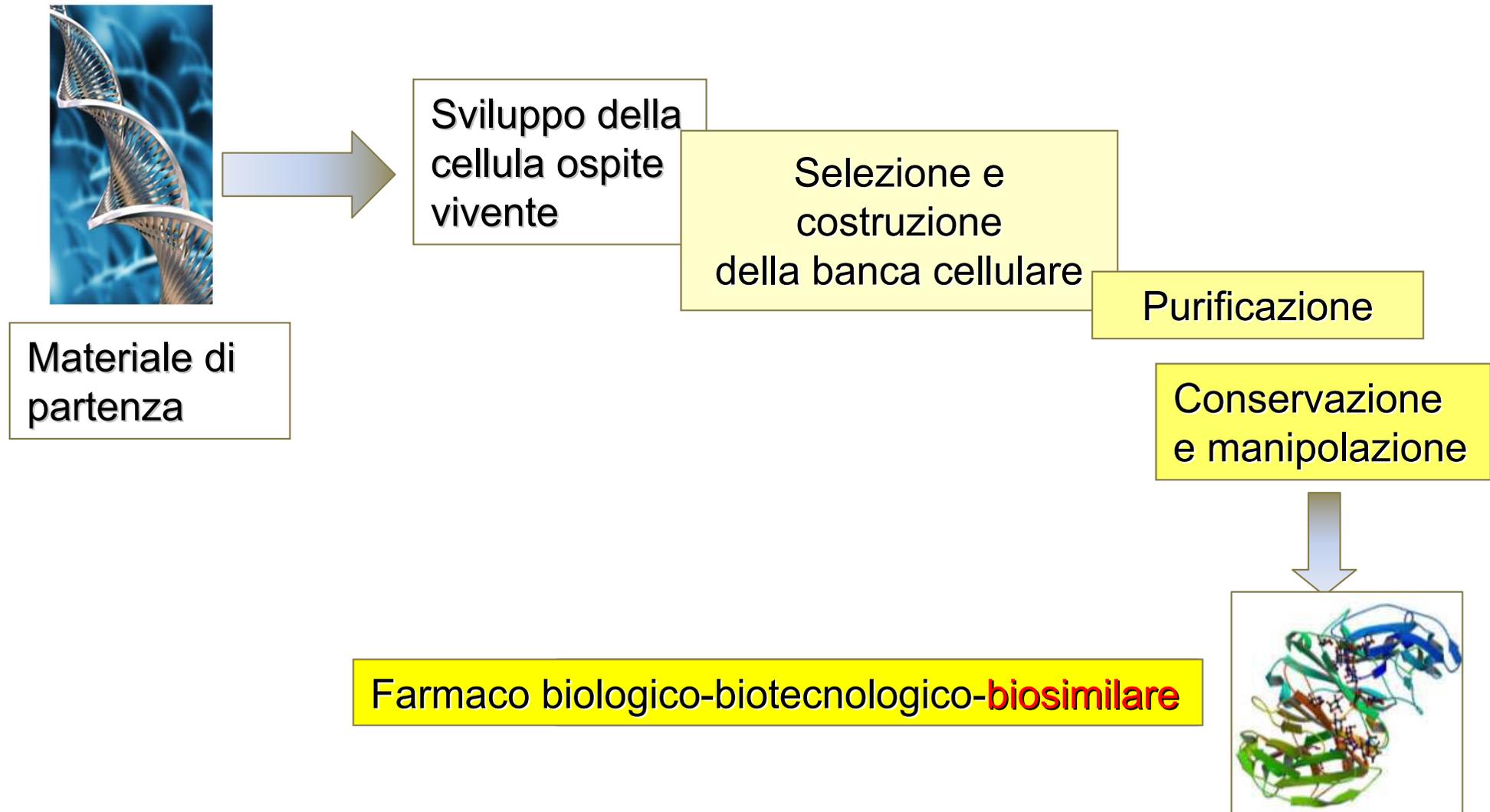


etanercept



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
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

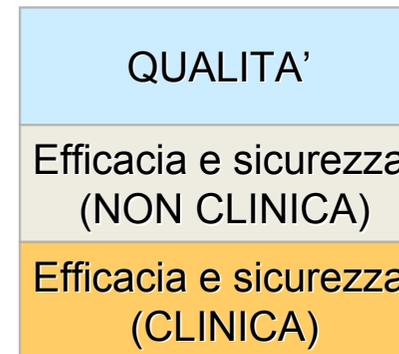


Definizioni e principi

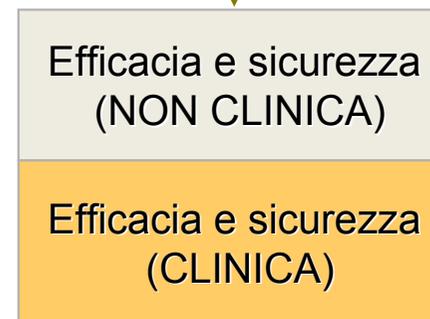
ICH topic Q5E, Step 4 “*Note for Guidance on Biotechnological/Biological Products Subject to changes in their Manufacturing Process*”
(CPMP/ICH/572 1/03 final approval by CHMP December 2004)

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.

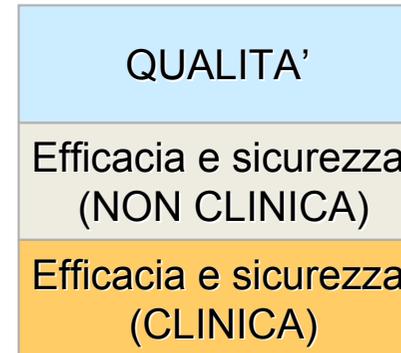
* EMEA/CHMP/BWP/49348/2005

EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.

Definizioni e principi

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

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

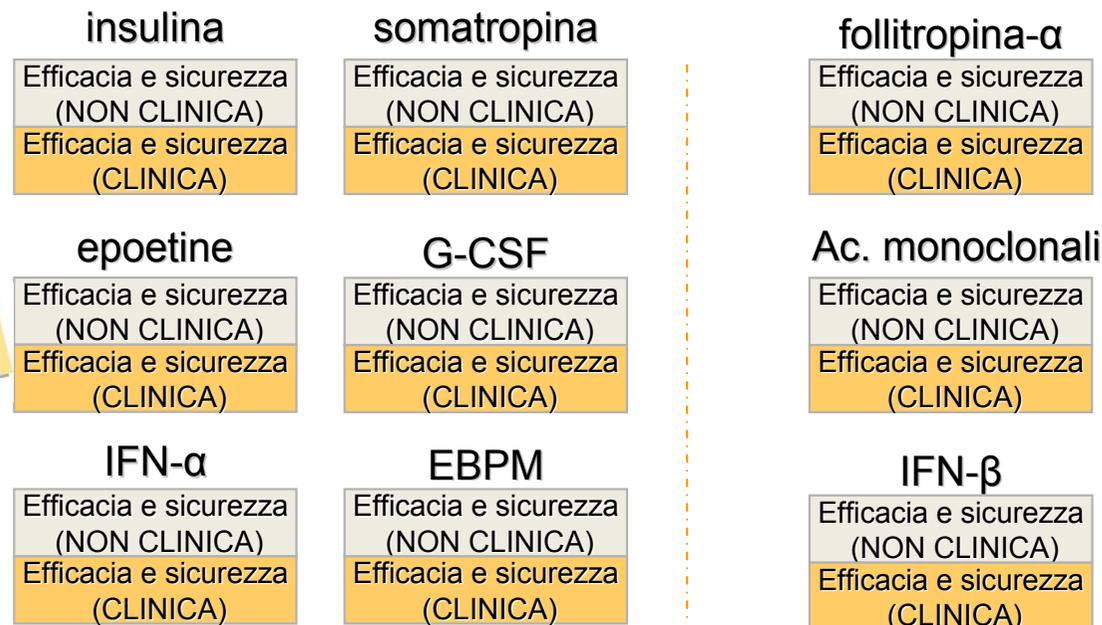


LG prodotte

LG in via di definizione

LG specifiche

UPDATE
2010



Le LG vengono aggiornate sulla base delle esperienze fatte

* EMEA/CHMP/BWP/49348/2005

EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.

di 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”

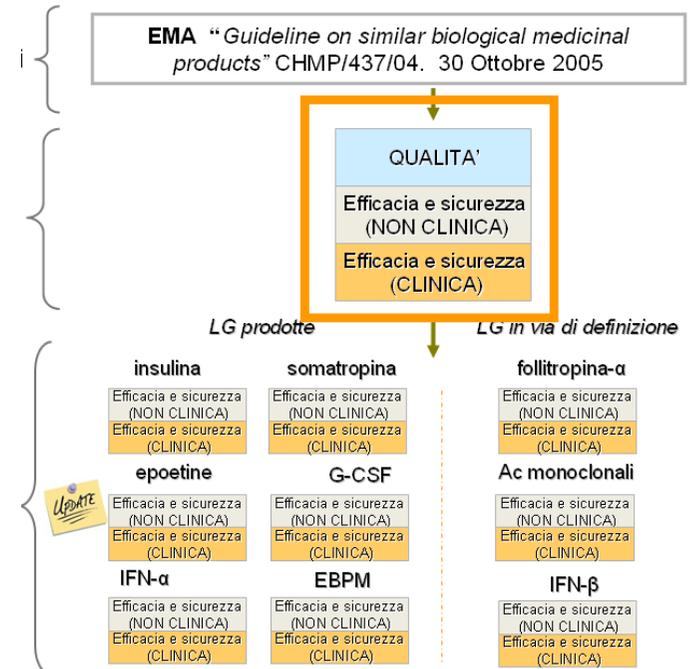


Tale esercizio consente di confrontare il farmaco in studio (candidato a biosimilare) rispetto all’originator, in tutti gli aspetti richiesti, mediante **studi di equivalenza** e di verificare che le differenze eventualmente riscontrate rientrino all’interno **di intervalli stabiliti a priori (margine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

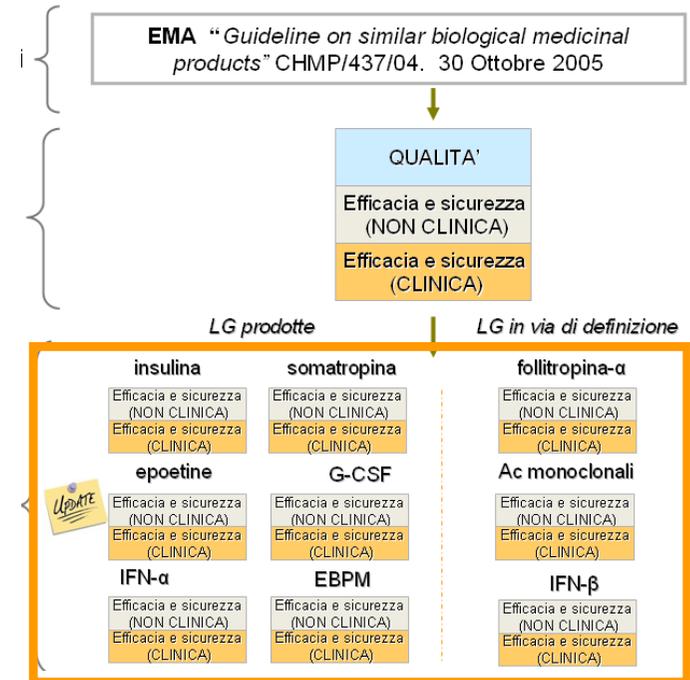
- *Profilo fisico-chimico*
- *Attività biologica*
- *Purezza e impurità (qualitativa e quantitativa)*
- *Valutazioni precliniche*
- **Valutazioni cliniche:**

studi di farmacocinetica

studi di farmacodinamica

studi di efficacia (fase III)

studi di sicurezza

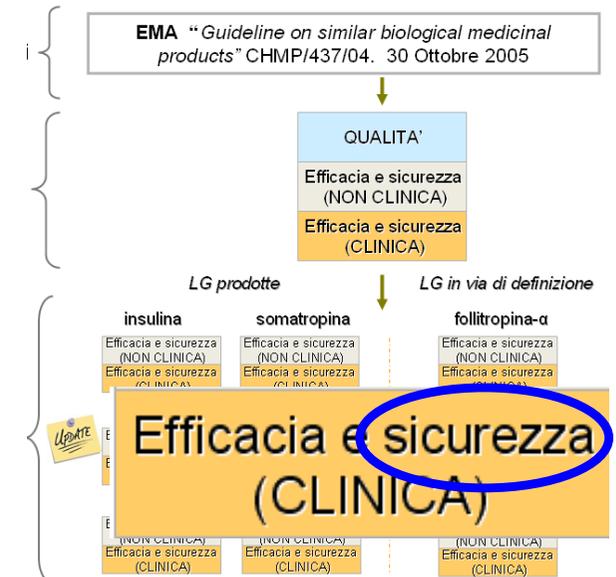


Le valutazioni di sicurezza... pre e postmarketing

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

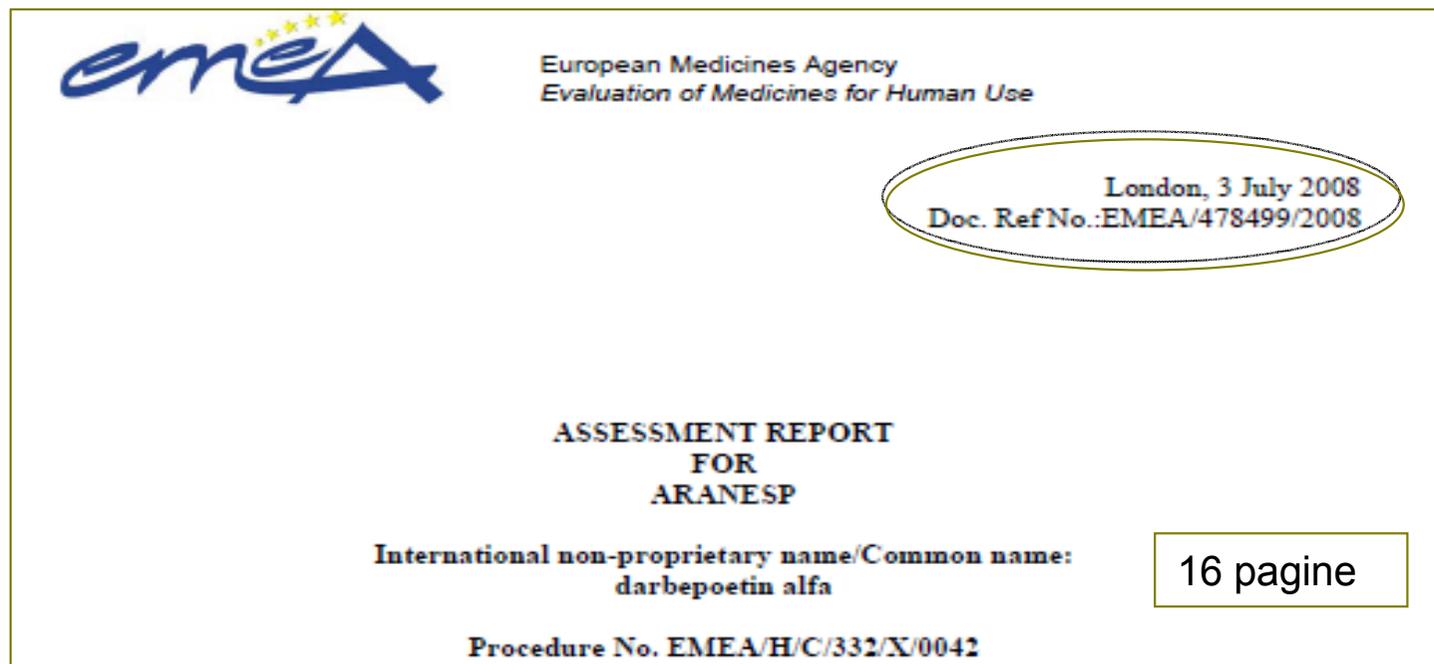
Huub Schellekens, PhD

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 image shows the cover of an assessment report from the European Medicines Agency. At the top left is the EMA logo. To its right, the text reads "European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use". In the center, a date and document reference number are circled: "London, 3 July 2008 Doc. RefNo.: EMEA/478499/2008". Below this, the title "ASSESSMENT REPORT FOR ARANESP" is centered. Underneath, it states "International non-proprietary name/Common name: darbepoetin alfa". At the bottom, the procedure number "Procedure No. EMEA/H/C/332/X/0042" is listed. On the right side, there is a box containing the text "16 pagine".



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 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

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
complesso	EPO alfa
	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	EPOETINE
	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**:*

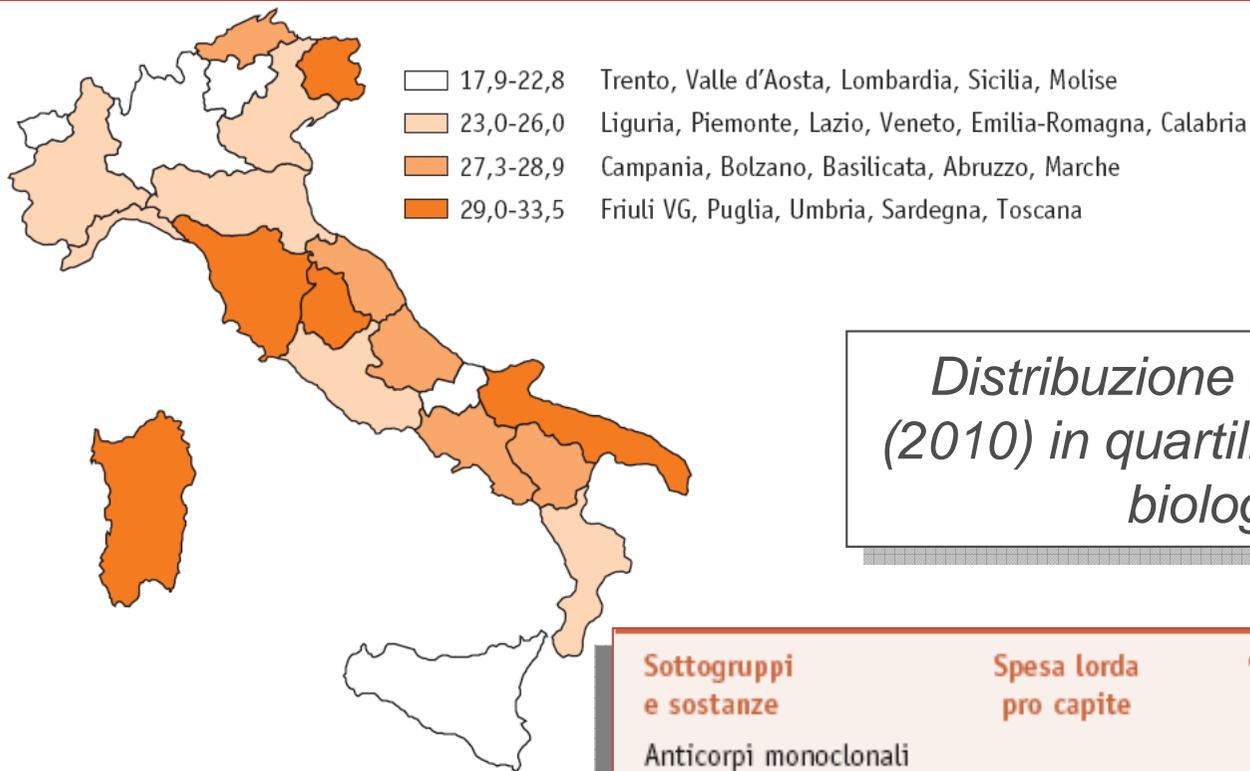
4.4. Riassumendo, i vari prodotti (“originator” e similari) basati sullo stesso principio attivo, benché in qualche misura differenti fra loro a motivo della complessità dei rispettivi processi produttivi (e dunque non “equivalenti” in senso stretto) possono essere usati come se fossero equivalenti, 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 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 TNF 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
Farmaci biologici	25,52	100,0	14,1	1,5	100,0	11,9
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 e private dal SSN esclusa la distribuzione diretta e per conto



Parte ...

... **BIOSIMILARI**





**L'originator ed 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