



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



# MEDICI NEL FUTURO

## FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI

### QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI  
(QUALITÀ EFFICACIA E SICUREZZA) GUIDA AIFA  
Luca Gallelli,

2017 MOTORE  
SANITÀ  
sanità domani

**ROMA**  
**11 MAGGIO 2017**

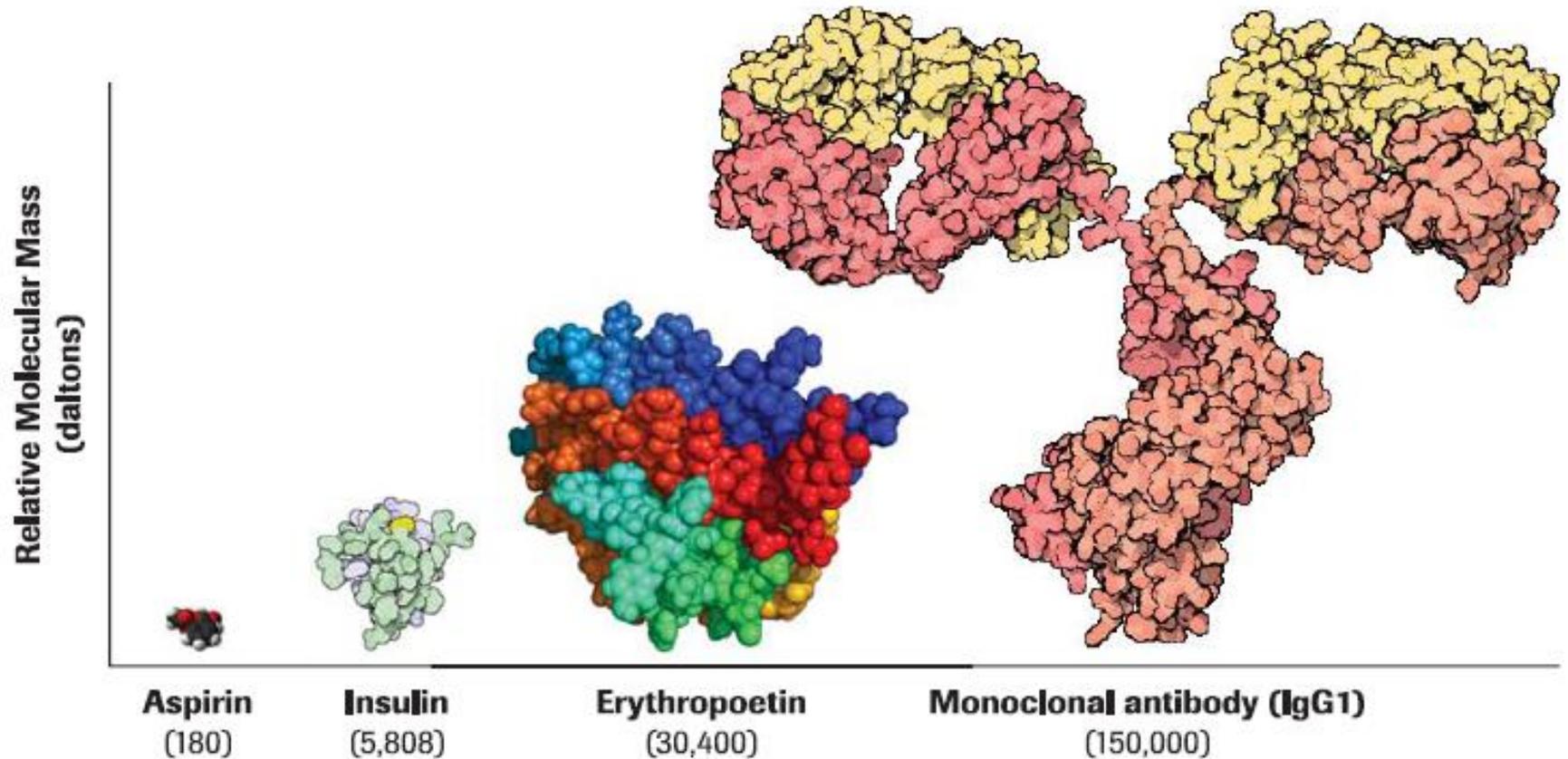
SAPIENZA - UNIVERSITÀ DI ROMA - Facoltà di Medicina e Psicologia - Sala Carlo Urbani - Via di Grottarossa 1035

## Farmaco Equivalente

Commercializzato alla scadenza del brevetto del farmaco **naturale o di sintesi**

## Farmaco biosimilare

Commercializzato alla scadenza del brevetto del farmaco biologico di riferimento

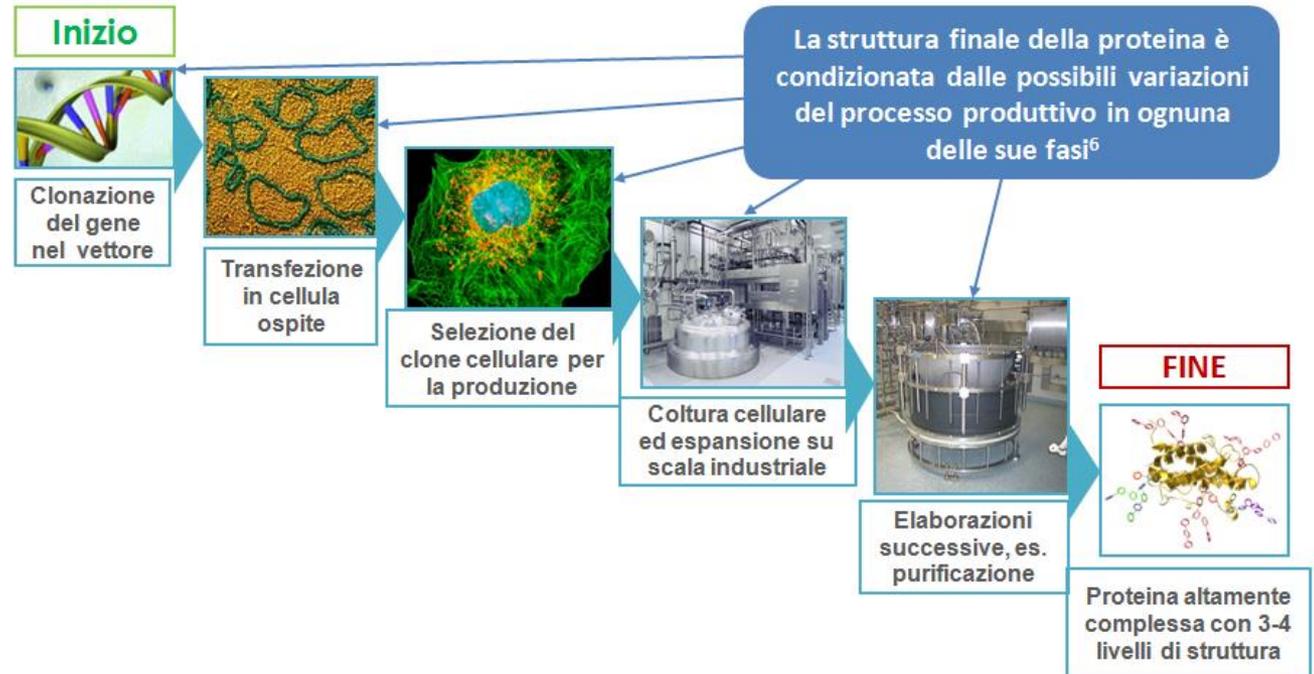


# Farmaco Equivalente

Commercializzato alla scadenza del brevetto del farmaco **naturale o di sintesi**

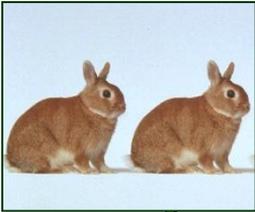
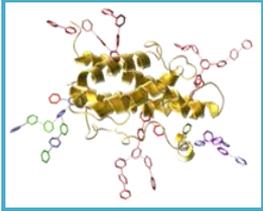
# Farmaco biosimilare

Commercializzato alla scadenza del brevetto del farmaco biologico di riferimento



# Brevetto

Ricerca e  
sviluppo  
PRE CLINICO



BREVE TERMINE

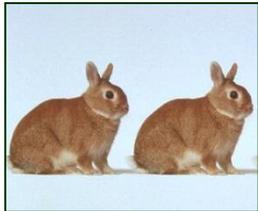
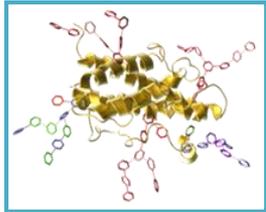
Lungo termine

Studi nell' animale : tossicità cronica, effetti  
sulla riproduzione, teratogenicità

3  
anni

Brevetto

Ricerca e sviluppo  
PRE CLINICO



BREVE TERMINE

Lungo termine

Studi nell' animale : tossicità cronica, effetti sulla riproduzione, teratogenicità

3  
anni

Ricerca CLINICA  
e sviluppo registrativo

Fase I 1-2 anni

Volontari sani n: 12-50  
: farmacocinetica,  
tossicità

Fase II 2 anni

Campione di pazienti n: 30-500:  
Attività farmacologica, Tollerabilità,  
Farmacocinetica e Ricerca traslazionale

Fase III\_ 3-5 anni

Pazienti: n: 300-15000  
Efficacia clinica, Tollerabilità, Fattori prognostici e predittivi, Ricerca traslazionale

7- 10 anni



DOSSIER  
TECNICO  
COMPLETO

REGISTRAZIONE  
AIC

FV (FASE IV)

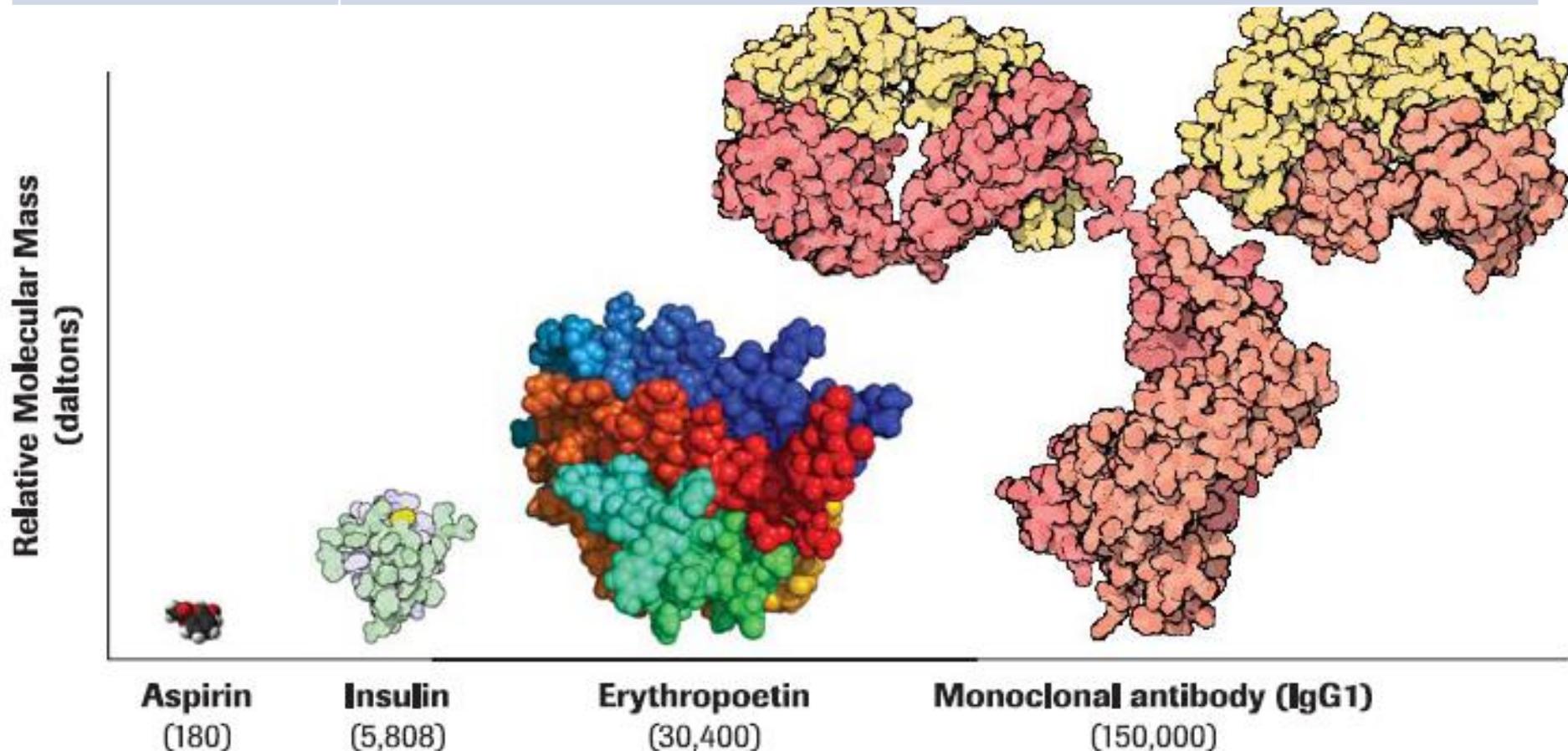
Commercio Esclusivo  
(scadenza Brevetto)

## Farmaco Equivalente

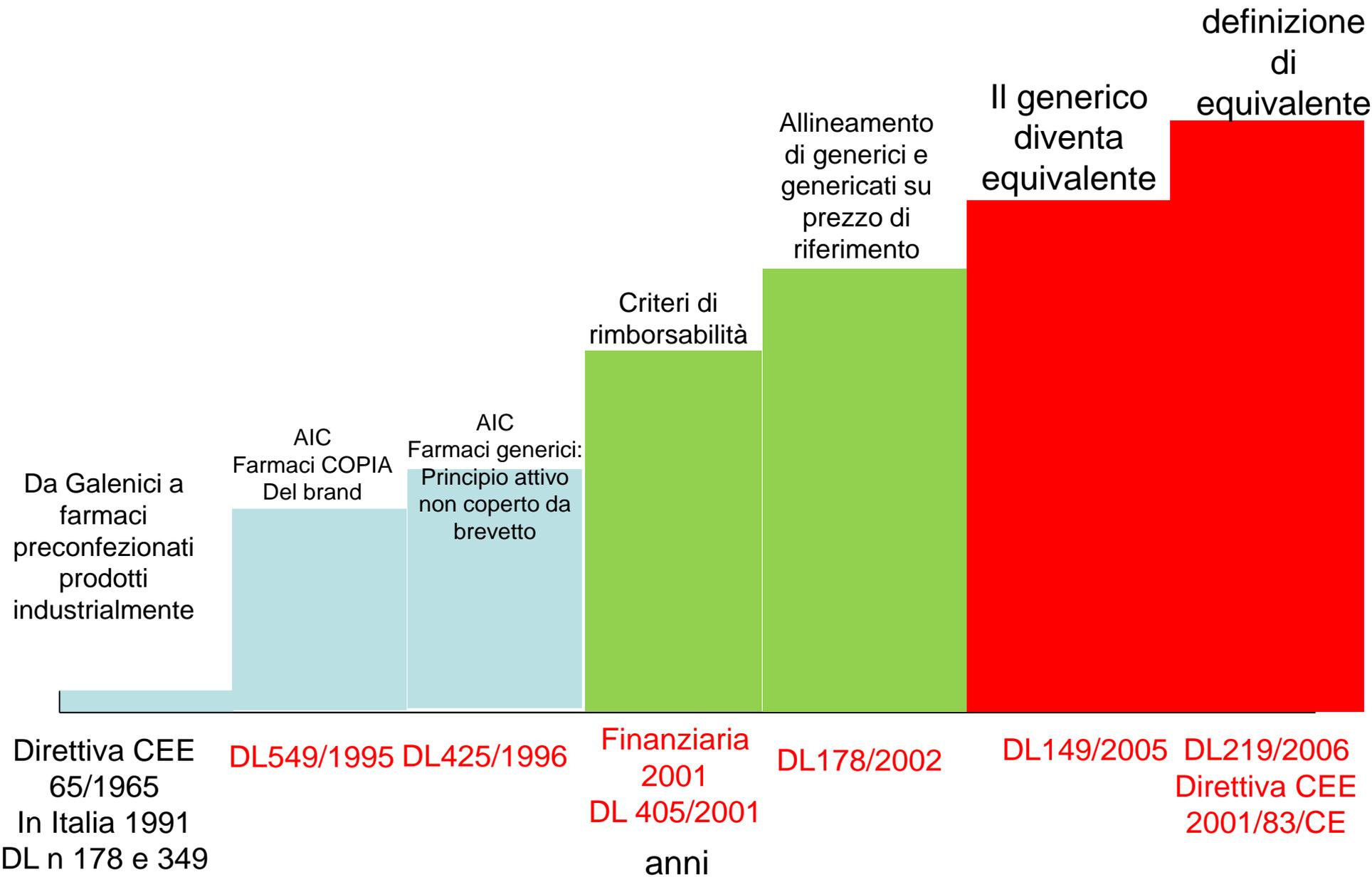
Simile al prodotto  
**naturale o di sintesi**  
a basso peso  
molecolare  
**Standard di qualità**

## Farmaco biosimilare

Essenzialmente simile al prodotto biotecnologico di riferimento  
**Standard di qualità, sicurezza ed efficacia**



# La storia dei farmaci equivalenti (AIFA 2015)



# Necessità di un linguaggio comune

Quando a Napoli ci fu il colera, la colpa fu data alle cozze;  
in televisione però le cozze furono chiamate mitili e allora successe che buona parte dei napoletani, non sapendo cosa fossero i mitili, continuarono a mangiare le cozze.



Agencia Italiana del Farmaco

AIFA

# Equivalenti Farmaceutici

Qualità, sicurezza ed efficacia

Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare un medicinale equivalente (generico)

DL 219/06



# Storia del concetto di bioequivalenza

Nel 1970, negli USA incrementò drasticamente la prescrizione di formulazioni di digossina generica, e contemporaneamente una **variazione nel processo di produzione** di una Azienda in Gran Bretagna portò ad un **incremento** non intenzionale nella **biodisponibilità** di una formulazione di digossina (1,2).

Pertanto divenne chiaro che farmaci equivalenti (che contengono lo stesso principio alla stessa dose) possono non essere necessariamente bioequivalenti (3).

1. Lindenbaum J et al., *Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. N Engl J Med* 1971; 285: 1244–1347.
2. Schulz H-U, Steinijans VW. *Striving for standards in bioequivalence assessment: a review. Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 1991; 29: 293–298.
3. Skelly KP, Knapp G. *Biologic activity of digoxin tablets. J Am Med Ass* 1973; 224: 243.

Il Decreto Legislativo n. 219/06 stabilisce la definizione più recente di medicinale equivalente: “medicinale che ha la **stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica** del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano, in base alle informazioni supplementari fornite dal richiedente, differenze significative, né delle proprietà relative alla sicurezza, né di quelle relative all'efficacia”<sup>6</sup>.



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

## **Medicinali Equivalenti**

Qualità, sicurezza ed efficacia

**DOSSIER  
TECNICO  
SEMPLIFICATO**

**Bioequivalenza**

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare  
un medicinale equivalente (generico)*

### **COME VIENE AUTORIZZATO UN MEDICINALE EQUIVALENTE?**

Una azienda che desidera ottenere una autorizzazione all'immissione in commercio di un equivalente (generico) può decidere: 1) di generare e far affidamento su propri dati regolatori per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di un medicinale, oppure 2) di "accedere" ai dati di sicurezza ed efficacia presentati all'Autorità Regolatoria in occasione della registrazione del medicinale di marca. Nel caso in cui l'azienda decida di avvalersi dei dati ottenuti per il medicinale di marca, come nel secondo caso, dovrà dimostrare che il suo prodotto generico è medicalmente equivalente al prodotto innovatore, presentando uno studio di "bioequivalenza" in cui siano dimostrati i risultati di equivalente "biodisponibilità" tra i due medicinali.

# Studi di bioequivalenza

- Studi di bioequivalenza non obbligatori  
(es.: soluzioni parenterali)
- Studi clinici sostituibili con **test di dissoluzione *in vitro***  
[Biopharmaceutical Classification System]  
(es.: antibiotico beta-lattamico orale → compressa, cessione standard, elevata solubilità e assorbimento intestinale, indice terapeutico elevato)
- Studi di bioequivalenza obbligatori [farmacocinetica clinica]  
(es.: antiepilettico → basso indice terapeutico)
- Studi di farmacocinetica non sufficienti  
[studi clinici di farmacodinamica o di efficacia]  
(es.: agonista beta-2 → via inalatoria)

## Different Omega-3 Formulations Yield to Diverse Clinical Response: A Case-Report

Luca Gallelli<sup>\*,1</sup>, Andzelika Michniewicz<sup>1</sup>, Roberta Stefanelli<sup>1</sup>, Roberto Cannataro<sup>2</sup>, Paola Longo,<sup>1</sup> Mariarita Perri<sup>2</sup>, Erika Cione<sup>2</sup> and Maria Cristina Caroleo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Health Science, University of Catanzaro and Operative Unit of Clinical Pharmacology and Pharmacovigilance, Azienda Ospedaliera Mater Domini, Catanzaro, Italy

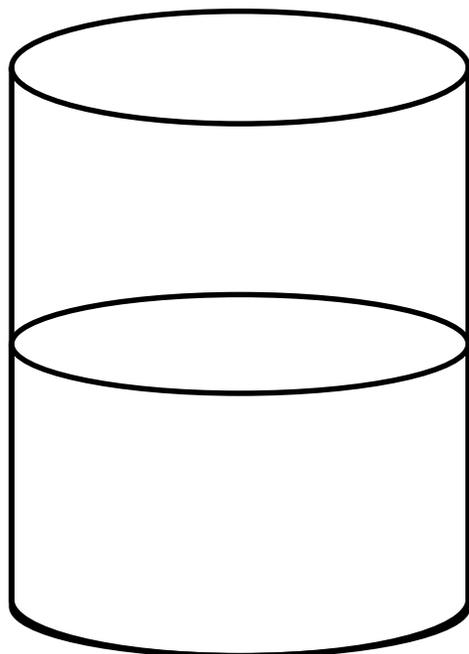
<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Nutrition and Health Sciences, University of Calabria, Italy



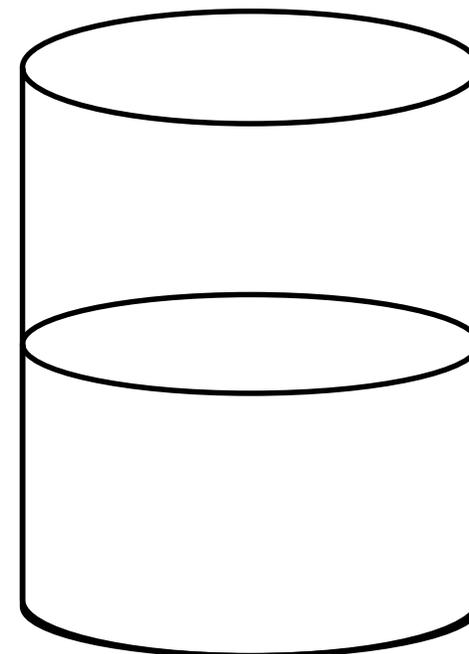
**B**

**Abstract:** Treatment guidelines recommend omega-3 with Docosahexaenoic Acid (DHA) and Eicosapentaenoic Acid (EPA) content not above 85% in patients with high plasma levels of triglycerides. Since the different up to date formulation of omega-3 available in commerce must be similar to clinical efficacy and safety, herein, we report the case a 52-year-old woman who presented clinical inefficacy using Olevia<sup>®</sup> omega-3 treatment. Clinical evaluation excluded the presence of intestinal or systemic diseases able to reduce the drug absorption. Switching the therapy from (Olevia<sup>®</sup>) to an equivalent omega-3 formulation (Esapent<sup>®</sup>), we documented a decrease in her plasma triglycerides levels. In order to evaluate a possible difference between these formulations we performed a single blind *in vitro* dissolution test using three pills for each formulation of omega-3 (Olevia<sup>®</sup>, Esapent<sup>®</sup> and another one chosen between the several formulations available in commerce: DOC Generic<sup>®</sup>) that revealed a significant difference (>20%) in the dissolution time of three different omega-3 commercially available drug formulation.

**E**



Tempo B/E  
Delta 20%



# Studi di bioequivalenza sui farmaci generici: classificazione

- Studi di bioequivalenza non obbligatori (soluzioni parenterali)
- Studi clinici sostituibili con test di dissoluzione *in vitro* [Biopharmaceutical Classification System] (es.: antibiotico beta-lattamico orale → compressa, cessione standard, elevata solubilità e assorbimento intestinale, indice terapeutico elevato)
- **Studi di bioequivalenza obbligatori sul paziente** [farmacocinetica clinica] (es.: antiepilettico → basso indice terapeutico)
- **Studi di farmacocinetica non sufficienti** [studi clinici di farmacodinamica o di efficacia] (es.: agonista beta-2 → via inalatoria)

## *B) Generazione di propri studi clinici di bioequivalenza*

### REGISTRAZIONE



#### FASE 1

Volontari sani :  
sicurezza, effetti  
biologici,  
metabolismo,  
farmacocinetica  
**minimo 12**  
**Tra 18 e 55 anni**

bioequivalenza sono studi clinici controllati (RCT), generalmente a dose singola. Con tale disegno vengono reclutati un numero adeguato di soggetti, che rappresentano un campione rappresentativo della popolazione di interesse, per valutare l'equivalenza delle formulazioni in periodi successivi.

Il farmaco deve essere somministrato ad un minimo di 12 soggetti, di età compresa tra i 18 e i 55 anni; i rischi per i volontari sani siano bassi e i rischi per i pazienti vengano condotti sui pazienti.

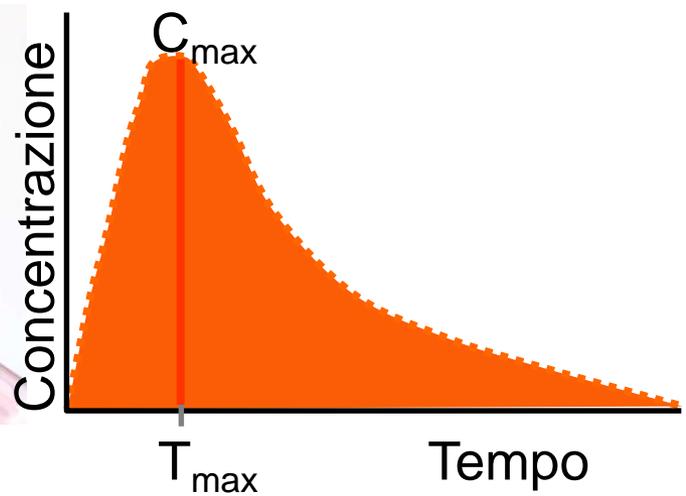
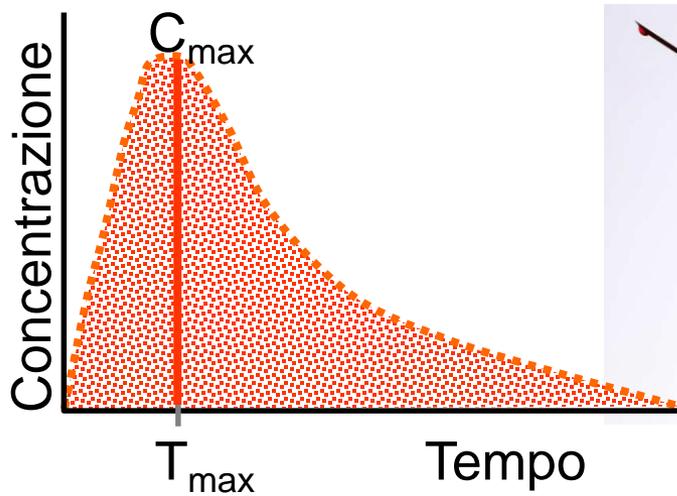
# Studio Cross Over

**CERCASI**  
**VOLONTARI**

Gruppo A  
Brand



Gruppo B  
Equivalente



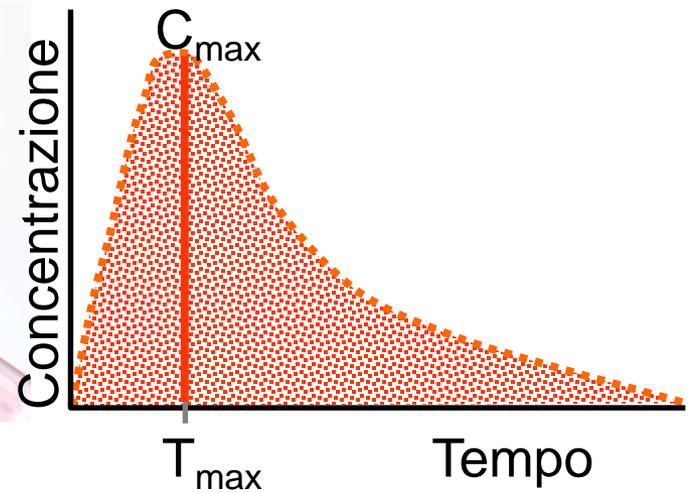
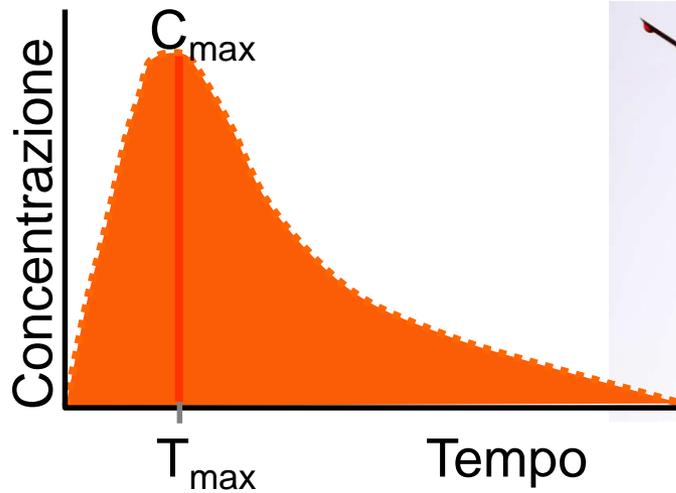
# Studio Cross Over

## Wash-out

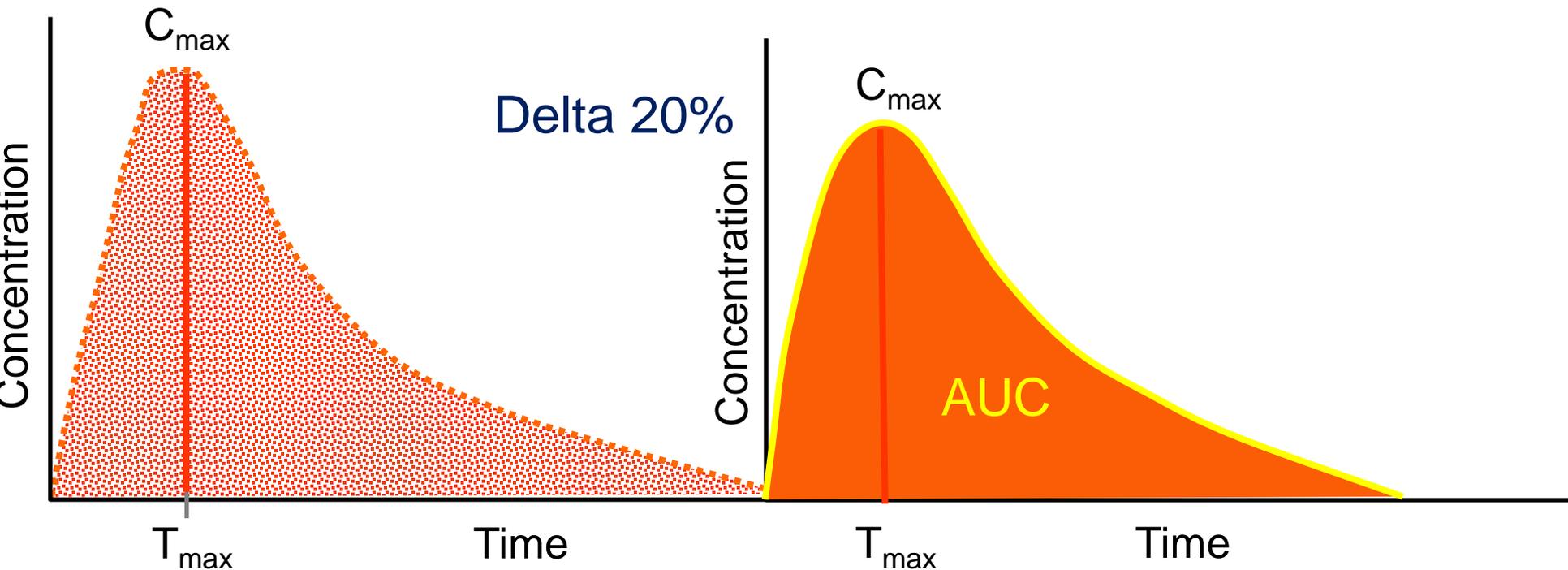
Gruppo A  
Equivalente



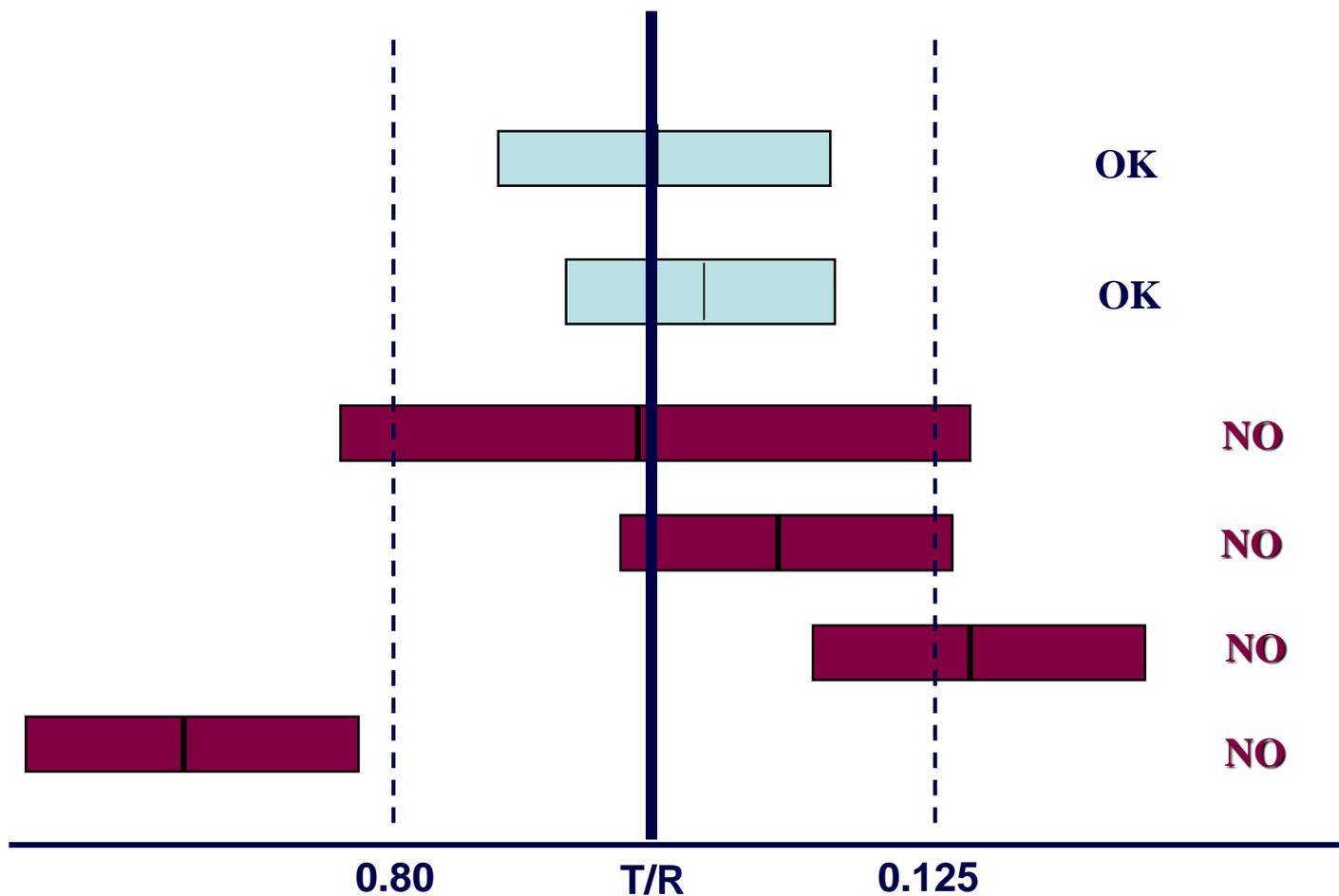
Gruppo B  
Brand



## B) Studi di farmacocinetica



# Possibili risultati test bioequivalenza (con 90%CI)



T = Farmaco equivalente  
R = Farmaco Brand

# The FDA's Generic-Drug Approval Process: Similarities to and Differences From Brand-Name Drugs

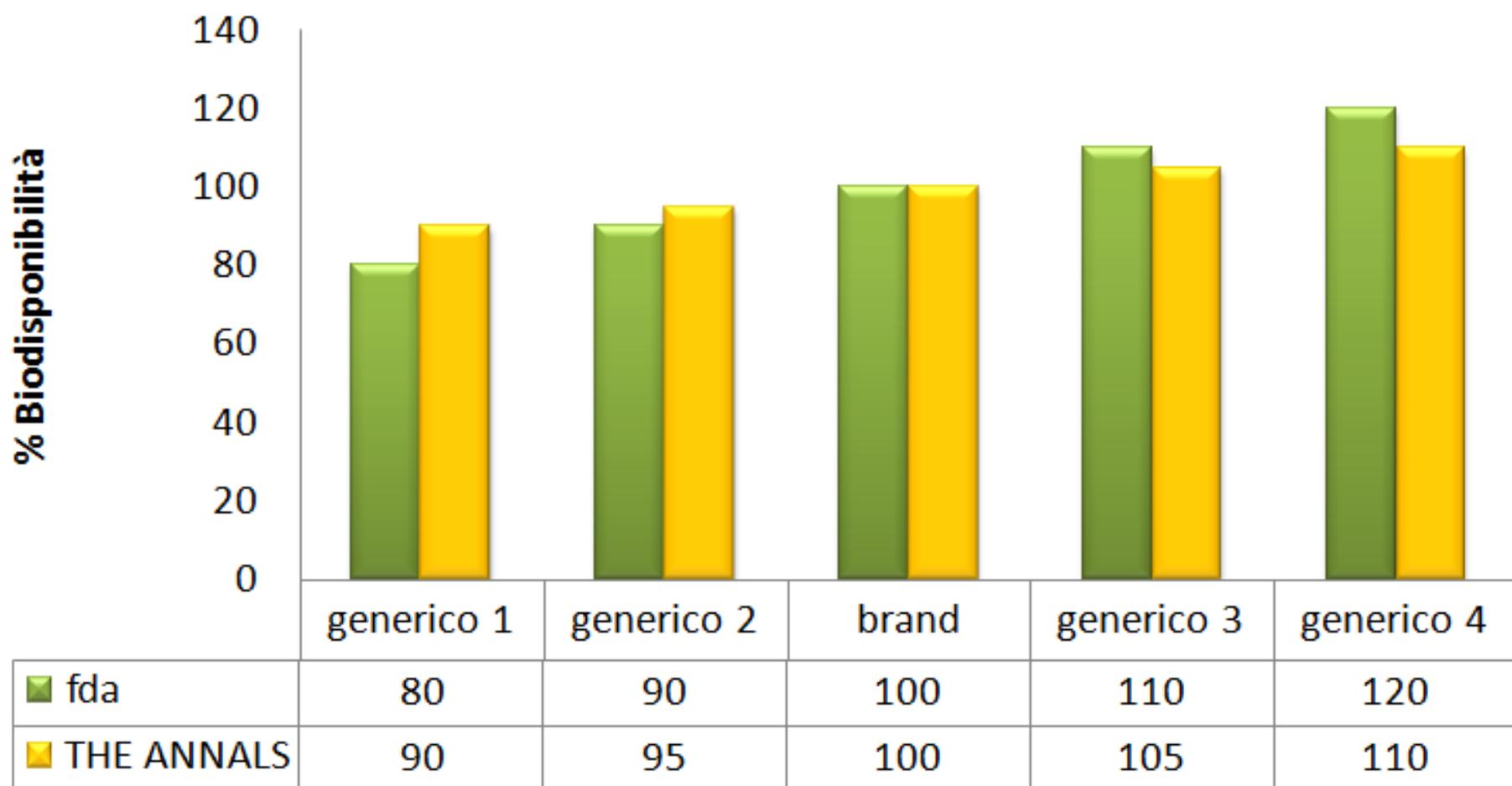
Costas H. Kefalas, MD, FACC, FASGE, AGAF<sup>1,2</sup>, Arthur A. Ciociola, PhD<sup>3</sup> and the FDA-Related Matters Committee of the American College of Gastroenterology<sup>4</sup>

---

*Am J Gastroenterol* 2011;106:1018–1021; doi:10.1038/ajg.2011.29

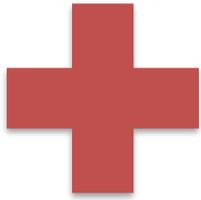
Bioequivalence studies must show that the generic drug has a pharmacokinetic profile similar to that of the brand-name drug. For FDA approval, a generic-drug manufacturer must show that the 90% confidence intervals for the ratio of the mean response of the AUC and C<sub>max</sub> of its product are within 80–125% of those of the brand-name drug, with a significance level of  $P < 0.05$ . It is important to note that the confidence intervals for generic drugs can be as low as 80% and as high as 125% of those for the brand-name drugs, with regard to the rate and overall exposure of the drug in humans. For most

## Differenza in Biosponibilità



**Equivalenza  
farmaceutica:**

stessa quantità dello  
stesso principio  
attivo nel medesimo  
dosaggio.



**Simile  
Bioequivalenza**

**Equivalenza  
terapeutica**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

## **Medicinali Equivalenti**

Qualità, sicurezza ed efficacia

**DOSSIER  
TECNICO  
SEMPLIFICATO**

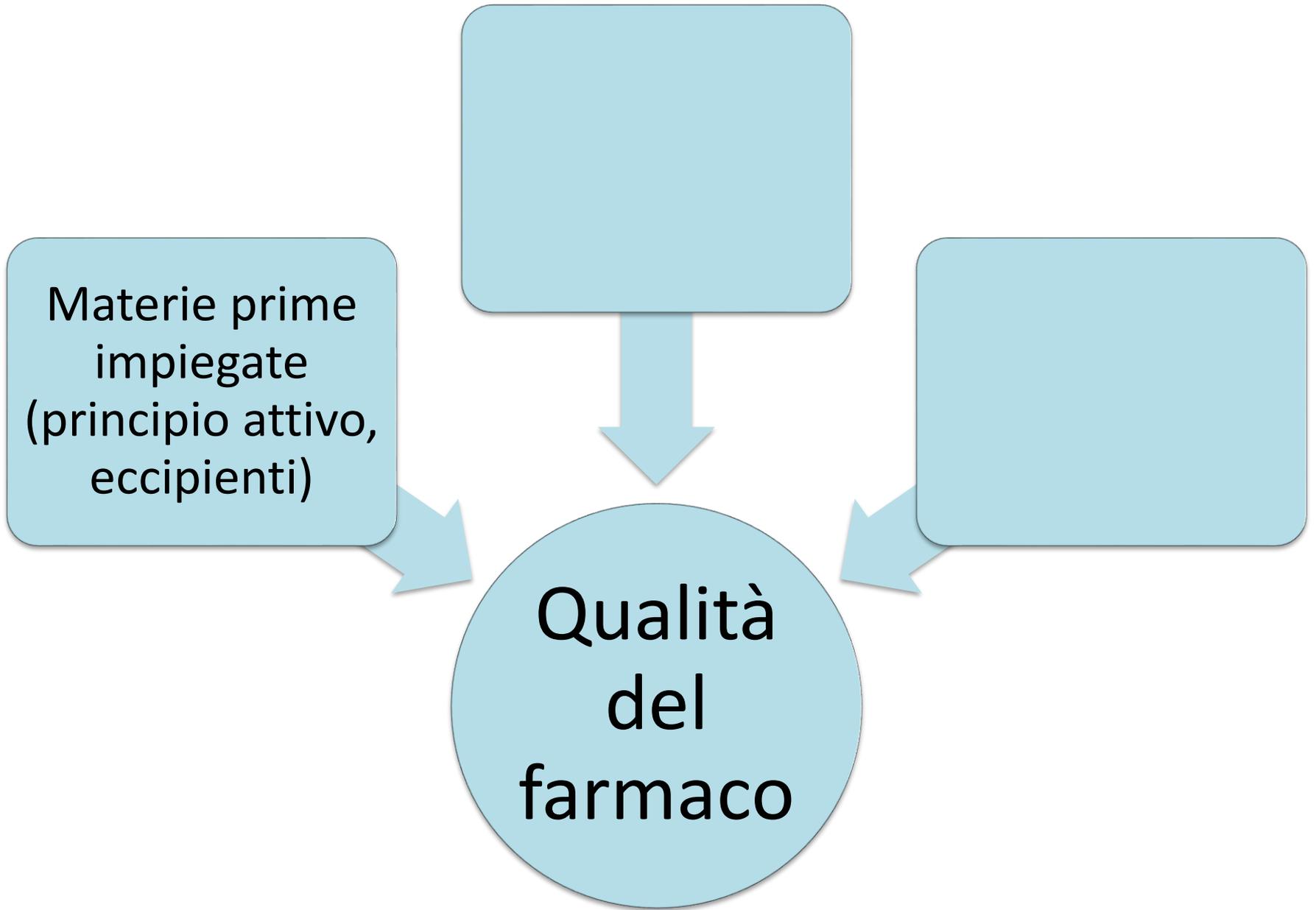
Bioequivalenza  
**Qualità**

---

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare  
un medicinale equivalente (generico)*

### ***La qualità dei medicinali equivalenti***

La qualità dei medicinali equivalenti viene verificata adottando gli stessi criteri di valutazione utilizzati per il medicinale di riferimento. Tale verifica viene condotta su due piani distinti: da una parte attraverso l'ispezione alle officine di produzione dei principi attivi e del medicinale finito per valutarne la conformità alle Good Manufacturing Practices<sup>1</sup>, dall'altra mediante l'attento controllo della documentazione presentata nel dossier di registrazione.





*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

## **Medicinali Equivalenti**

Qualità, sicurezza ed efficacia

---

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare  
un medicinale equivalente (generico)*

Le GMP prevedono controlli:

- sulle materie prime impiegate nella produzione, quali la concentrazione, la purezza e la stabilità del principio attivo e degli eccipienti presenti nel medicinale. Per esempio, è stabilito che il contenuto di principio attivo in un medicinale, rispetto al dichiarato, può oscillare da un minimo del **95% ad un massimo del 105%**: ciò vuol dire che il lotto viene respinto e non può essere commercializzato se durante i controlli analitici obbligatori, che precedono la distribuzione del medicinale sul mercato, si riscontra un contenuto di principio attivo inferiore al 95% o superiore al 105% rispetto a quello stabilito. Quanto sopra è applicabile a tutti i medicinali, indipendentemente che si tratti di medicinali equivalenti o medicinali di marca;

- durante tutte le fasi della produzione del prodotto finito, inclusa quella di confezionamento.

# Safety and efficacy of generic drugs respect to brand formulation: Brief review and case series presentation

Luca Gallelli<sup>1</sup>, Caterina Palleria<sup>1</sup>, Antonio De Vuono<sup>2</sup>, Laura Mumoli<sup>1</sup>, Piero Vasapollo<sup>2</sup>, Brunella Piro<sup>3</sup>, Emilio Russo<sup>1</sup>

## Difference in excipients

Previous study suggested that a possible explanation in clinical difference between brand formulation and a generic one might be represented by the difference in excipients.<sup>[33]</sup>

In Italy, the actual law (Legislative Decree 219/2006 in G.U. n. 142 of 21.06.2006) does not consider as relevant for drug response the differences in excipients.

In fact, the presence of excipients that could influence “gastrointestinal transit (e.g., sorbitol, mannitol, etc.), absorption (e.g., surfactants or excipients that may affect transport proteins), *in vivo* solubility (e.g., co-solvents) or *in vivo* stability of the active substance” is also indicated in the EMA guideline for bioequivalence.<sup>[34]</sup>



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

## **Medicinali Equivalenti**

Qualità, sicurezza ed efficacia

---

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare  
un medicinale equivalente (generico)*

### ***CHE COSA SONO GLI ECCIPIENTI E COME MAI POSSONO ESSERE DIVERSI NELLA FORMULAZIONE DEI MEDICINALI EQUIVALENTI?***

La normativa prevede che un medicinale equivalente possa contenere eccipienti diversi da quelli del medicinale “di marca”.

Gli eccipienti sono sostanze inerti e non hanno proprietà terapeutiche, la loro funzione è quella di rendere somministrabile un principio attivo, la componente del medicinale che svolge azione terapeutica.



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

## **Medicinali Equivalenti**

Qualità, sicurezza ed efficacia

---

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare  
un medicinale equivalente (generico)*

Foglio illustrativo seguendo quanto previsto dalla linea guida europea in relazione al paragrafo “Avvertenze speciali”: *Informazioni importanti su alcuni eccipienti del medicinale X*. Tale indispensabile informazione consente sia al medico che al paziente di fare ricorso all’impiego del medicinale equivalente con consapevolezza e tranquillità.

Processo di  
produzione

Materie prime  
impiegate  
(principio  
attivo)

Filiera di  
distribuzione

Qualità  
del  
farmaco

```
graph TD; A[Processo di produzione] --> D((Qualità del farmaco)); B[Materie prime impiegate (principio attivo)] --> D; C[Filiera di distribuzione] --> D;
```



**Ingredienti**  
 • *Materie prime*  
 • *Componenti*

**Test di qualità**

**Produzione:**  
 • *Metodo*  
 • *Uniformità*  
 • *Controllo*

**Prodotto finito**

**Test di rilascio**

**Confezionamento**

**Rilascio finale**

**Rilascio Locale**



**Distribuzione Conservazione**

**Riconfezionamenti**

**Notifica all'AIFA Recall**

**Reclami**

**Sito di Produzione / Confezionamento**

**L'ultimo chilometro**

**Controllo di qualità**

**Buone pratiche di produzione**

**Buone pratiche di confezionamento e distribuzione**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

## **Medicinali Equivalenti**

Qualità, sicurezza ed efficacia

**DOSSIER  
TECNICO  
SEMPLIFICATO**

Bioequivalenza  
**Qualità**

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare  
un medicinale equivalente (generico)*

- Il titolare deve assicurare che le materie prime ed il prodotto finito soddisfino le specifiche della Farmacopea Europea.
- Il titolare deve dimostrare che il medicinale equivalente abbia un profilo di impurezze confrontabile a quello del medicinale di riferimento e che quindi non siano necessari nuovi studi di sicurezza.
- Il titolare deve dimostrare che il medicinale mantenga le caratteristiche di stabilità per il periodo di validità indicato in etichetta. Deve inoltre dimostrare che il contenitore ed il sistema di chiusura non interagiscano con il medicinale. I titolari di medicinali sterili devono presentare dati di sterilità che dimostrino l'integrità microbiologica dei prodotti.

# Bioequivalenza EXTRA UE

In caso di procedura registrativa nazionale, qualora lo studio di bioequivalenza sia condotto in tutto o in parte al di fuori della UE, in aggiunta a quanto previsto dal codice comunitario, occorre una verbale ispettivo di un Paese EU attestante la **conformità della sperimentazione alle GCP (buone pratiche cliniche) e GLP (Buone pratiche di laboratorio)** di riferimento.

**Linee guida EMA**

**Nota AIFA 4.08.2006**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

## **Medicinali Equivalenti**

Qualità, sicurezza ed efficacia

**DOSSIER  
TECNICO  
SEMPLIFICATO**

Bioequivalenza  
Qualità  
**Costo**

---

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare  
un medicinale equivalente (generico)*

La procedura prevede che la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell' AIFA esprima un parere sulla **domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)** e che l'AIFA, in caso di parere favorevole della CTS, emani successivamente uno specifico provvedimento di AIC. Nel caso di offerta, da parte del produttore, di un medicinale generico con un **prezzo di vendita inferiore di almeno il 20%** di un corrispondente medicinale di riferimento con uguale dosaggio e via di somministrazione, classificato nelle classi A e H, il medicinale generico verrà posto nelle medesima classe di rimborsabilità del medicinale di riferimento..

**Tabella 1.7.2. Principi attivi di fascia A e H che perderanno la copertura brevettuale e per i quali si prevede la commercializzazione di medicinali equivalenti nel corso del 2016**

Principio attivo	Data possibile inizio della commercializzazione	Classe di rimborsabilità	Riduzione prezzo
<i>Principi attivi o nuove confezioni che hanno perso la copertura brevettuale prima dell' 1/12/2015</i>			
Rasagilina tartrato	22/04/2016	A	48%
Aripiprazolo	19/01/2016	A	70%
Brinzolamide	29/10/2015	A	45%
Levodopa/carbidopa/entacapone	15/04/2016	A	47,5%
Perindopril+indapamide 30 cpr 8 mg/2.5 mg	15/03/2016	A	30%
Zofenopril e idroclorotiazide	15/09/2015	A	33%
Principio attivo	Data di scadenza brevettuale	Classe di rimborsabilità	Riduzione prezzo
<i>Principi attivi che perderanno la copertura brevettuale tra il 1/12/2015 e il 1/12/2016</i>			
Linezolid	15/03/2016	A	47,5%
Eletriptan	15/03/2016	A	47,5%
Frovatriptan	15/12/2015	A	45%

Principio attivo	Confezione di riferimento	Farmaco	Ditta	Prezzo riferimento SSN	Prezzo Pubblico 19 aprile 2017	Differenza
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	ANTRA	ASTRAZENECA S.P.A.	3,09	4,54	1,45
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	LOSEC	ASTRAZENECA AB	3,09	4,54	1,45
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	MEPRAL	BRACCO S.P.A.	3,09	4,61	1,52
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZEN	ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO MALESCI S.P.A.	3,09	3,54	0,45
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO ALTER	LABORATORI ALTER S.R.L.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO ANGENERICO	ANGELINI S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO DOC GENERICI	DOC GENERICI S.R.L.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO EUROGENERICI	EG S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO GP	GERMED PHARMA S.R.L.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO HEXAL A/S	HEXAL A/S	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO MYLAN	MYLAN S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO PENSA	PENSA PHARMA S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO PENSA	PENSA PHARMA S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO RANBAXY ITALIA	RANBAXY ITALIA S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO SANDOZ GMBH	SANDOZ GMBH	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO TEVA	TEVA ITALIA S.R.L.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO ZENTIVA ITALIA	ZENTIVA ITALIA S.R.L.	3,09	3,09	0,00

Il FARMACO meno costoso fissa il prezzo rimborsato dal SSN

# Chi controlla ???

- a) AIFA
- b) Servizi farmaceutici delle A.USL
- c) Servizi farmaceutici Regione
- d) Guardia di Finanza
- e) **Istituto superiore di sanità**

- a) E' necessario sottolineare (fonte AIFA), che è stato approvato il programma per il controllo dei lotti dei generici prelevati a campione dai NAS ed analizzati dai laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità e che i farmaci generici sono registrati per la stragrande maggioranza con procedura di mutuo riconoscimento.
- b) Ciò significa che lo stesso generico-equivalente è presente, poichè registrato sulla base dello stesso Dossier di bioequivalenza, in tutti i Paesi europei.
- c) Appare dunque importante ricordare che qualora un medico di MG rilevi la mancanza di effetto di un medicinale è tenuto a trasmettere l'informazione all'ufficio di Farmacovigilanza della propria AUSL .



The "Orange Book"

# FDA: Suddivisione dei generici A e B

## Generici di classe A

**Sono considerati bioequivalenti ai branded di riferimento.**

**“AA”:** si ritiene improbabile la possibilità di problemi di biodisponibilità (si tratta di solito di soluzioni orali o di farmaci per os che si sciolgono rapidamente in acqua).

**“AB”:** la bioequivalenza è stata dimostrata da studi di biodisponibilità

**Altre "A" (AN, AO, AP, AT):** formulazioni non orali considerate bioequivalenti dalla FDA.

**Soli i prodotti classificati come "A" sono interscambiabili con i rispettivi branded, secondo la FDA.**

The Medical Letter®

On Drugs and Therapeutics

[www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

Published by The Medical Letter, Inc. • 1000 Main Street, New Rochelle, NY 10801 • A Nonprofit Publication

Vol. 44 (W1141C)  
October 14, 2002

REPRODUCED FOR  
ONLINE USERS

## ***QUALI SONO I CONTROLLI CHE L'AIFA ESEGUE SUI MEDICINALI EQUIVALENTI DOPO CHE QUESTI SONO ENTRATI IN COMMERCIO?***

Gli equivalenti sono sottoposti agli stessi controlli post marketing a cui sono sottoposti tutti i medicinali in commercio in Italia. Infatti, sia i medicinali equivalenti che quelli di marca sono monitorati anche dopo l'immissione sul mercato, sia a livello nazionale che a livello europeo, e vengono sottoposti a programmi di **farmacosorveglianza post-marketing** pianificati ed attuati dalle Autorità Regolatorie.

I controlli di qualità post-marketing vengono effettuati sia a seguito di **segnalazioni di potenziali difetti** sia tramite **il Programma di Controllo Annuale**. Nello specifico, si tratta di eseguire **controlli analitici**, presso i laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità, su medicinali prelevati dai NAS **a campione tra quelli venduti in farmacia**, al fine di verificare la **conformità dei parametri di qualità farmaceutica riportati nel dossier di registrazione** (depositato in AIFA).

**Il Programma di Controllo Annuale viene definito dall'AIFA, sentito il parere della Commissione Tecnico Scientifica, sulla base di criteri farmacologici, di qualità (precedenti segnalazioni di difetti del prodotto o riferibili all'officina di produzione), di sicurezza e di efficacia.**

## SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

*(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)*

1. INIZIALI DEL PAZIENTE  _ _	2. DATA DI NASCITA _____	3. SESSO M <input type="radio"/> F <input type="radio"/>	4. DATA INSORGENZA REAZIONE _____	5. ORIGINE ETNICA _____	CODICE SEGNALAZIONE _____
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <span style="float: right;"><i>* se il segnalatore è un medico</i></span>				7. GRAVITA' DELLA REAZIONE:	
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti				◇ GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO	
				◇ NON GRAVE	
10. AZIONI INTRAPRESE: <i>specificare</i> <span style="float: right;"><i>In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19</i></span>				9. ESITO	
				◇ RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/_____ ◇ RISOLUZIONE CON POSTUMI ◇ MIGLIORAMENTO ◇ REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA ◇ DECESSO IL __/__/_____ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta	
				◇ NON DISPONIBILE	



AIFA

*Agenzia Italiana del Farmaco*

**Sospensione CEP: R1-CEP 2004-026-Rev 01/LOVASTATIN; R1-CEP 2004-051-Rev 02/SIMVASTATIN; R1-CEP 2007-210-Rev 00/SIMVASTATIN; R1-CEP 2005-242-Rev 01/SIMVASTATIN (30/05/2016)**

Richiesta alle Aziende Farmaceutiche detentrici dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio per il mercato italiano di medicinali ad uso umano e/o alle Aziende produttrici di medicinali destinati al mercato comunitario o all'esportazione in Paesi terzi contenenti le seguenti materie prime farmacologicamente attive e/o intermedi di produzione: LOVASTATIN, SIMVASTATIN, SIMVASTATIN WITH 0.2 % BUTYLATED HYDROXY ANISOLE; SIMVASTATIN (titolare Jubilant Generics Ltd) fabbricati nell'officina indiana KREBS BIOCHEMICALS & INDUSTRIES LIMITED, Plant Unit II - INDIA.

**27/05/2016**

*Avviso alle Aziende Farmaceutiche*

**Ritiro CEP: R1-CEP 2002-104-Rev 02/Isosorbide Mononitrate, Diluted - Officina Farmaceutica: J P Laboratories Private Limited (India) (27/05/2016)**

Richiesta alle Aziende Farmaceutiche detentrici dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio per il mercato italiano di medicinali ad uso umano e/o alle Aziende produttrici di medicinali destinati al mercato comunitario o all'esportazione in Paesi terzi contenenti la seguente materia prima farmacologicamente attiva e/o intermedio di produzione: Isosorbide Mononitrate, Diluted fabbricati nell'officina farmaceutica indiana Officina Farmaceutica: J P Laboratories Private Limited.

**27/05/2016**

*Avviso alle Aziende Farmaceutiche*

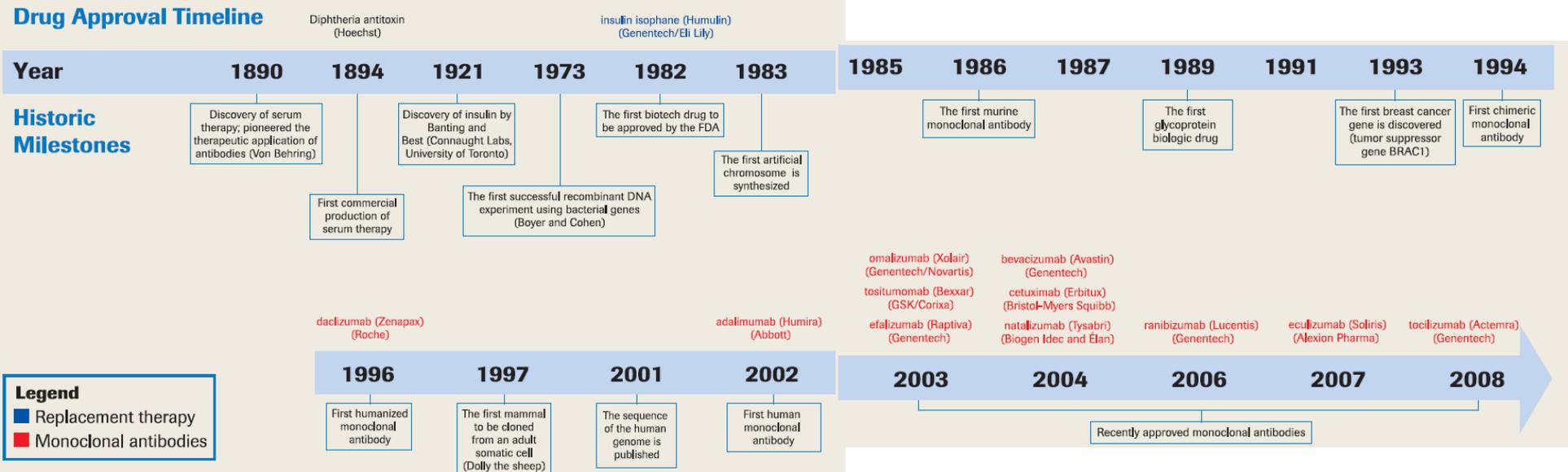
# Biologico e biologico

**I farmaci biologici possono avere diversi gradi di complessità sia dal punto di vista molecolare che farmacologico**



# An introduction to biologics and biosimilars. Part I: Biologics: What are they and where do they come from?

Leigh Revers, MA, DPhil; Eva Furczon, HBSc, MBiotech



**Table 2.** Classes of biological medicines for which a biosimilar is currently approved in the EU

Classes of biological medicines	Biosimilar approved in the EU (as at March 2017)
Polysaccharides	
Low-molecular weight heparins	▶ Enoxaparin sodium
Proteins	
Growth factors	▶ Epoetin ▶ Filgrastim
Hormones	▶ Follitropin alfa ▶ Insulin glargine ▶ Somatropin (growth hormone) ▶ Teriparatide
Fusion proteins	▶ Etanercept
Monoclonal antibodies	▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab

# ***Cos'è un biosimilare?***



**Secondo concept paper AIFA sui farmaci biosimilari  
(15/06/2016)**

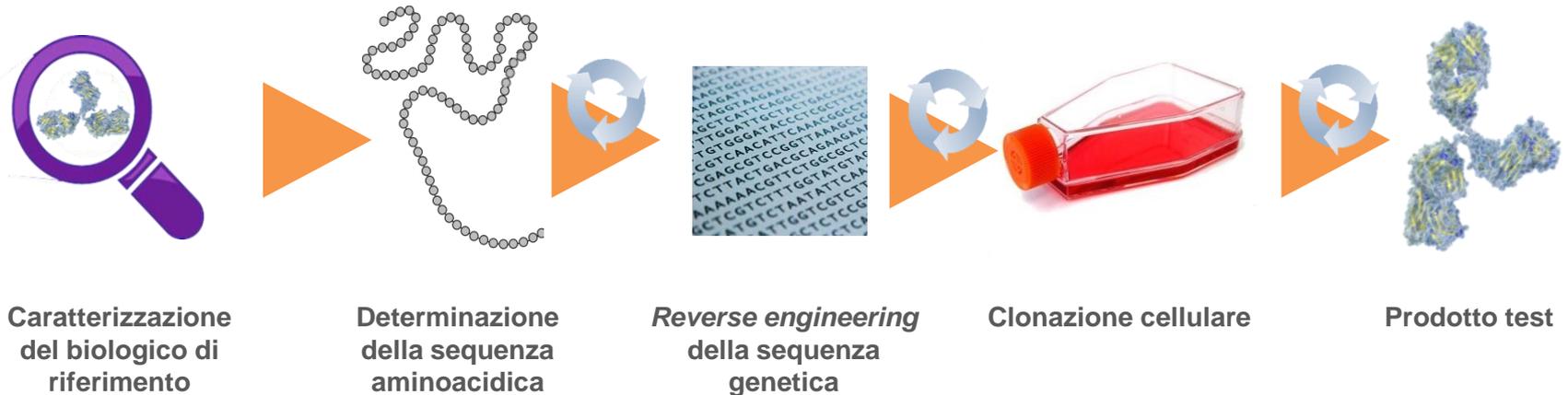
**Il processo di produzione di tali farmaci (biologici) è talmente caratterizzante che si può affermare che “**il prodotto è il processo di produzione**”**

**Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante processi produttivi differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia**

# *Reverse engineering* del biologico di riferimento per lo sviluppo del biosimilare

## Analisi iniziale del biologico di riferimento

- Determinazione della sequenza aminoacidica primaria e caratterizzazione del prodotto<sup>1</sup>
- Identificazione dei costituenti della formulazione e dei dosaggi
- Analisi della variabilità intra-lotto delle caratteristiche del farmaco di riferimento<sup>2</sup>



1) EMA. EMA/CHMP/BWP/247713/2012;

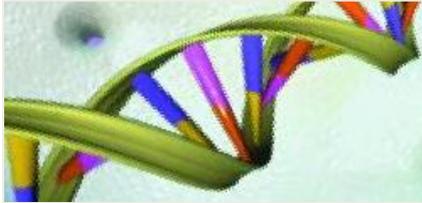
.2)Shapiro M. August 8, 2012.

# Produzione di proteine terapeutiche

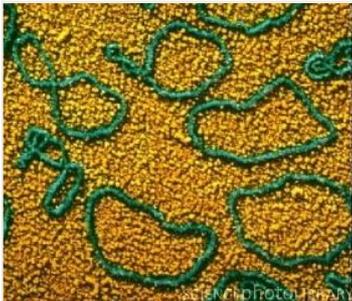
Processi diversi danno luogo a prodotti non identici tra loro

**INIZIO**

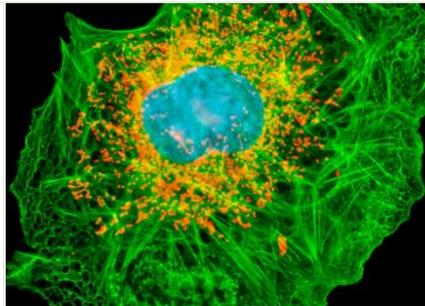
La scelta della  
sequenza genica



La scelta del  
vettore



La scelta  
dell'organismo  
per la produzione



La scelta delle  
condizioni di  
fermentazione



La scelta del  
downstream  
processing



Il prodotto finale è il  
risultato di numerose scelte

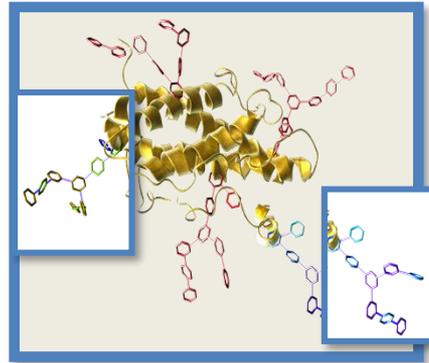
**FINE**



# Il processo determina il prodotto

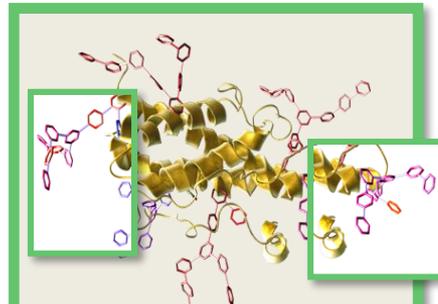
Biologico di riferimento

Processo A



Biosimilare

Processo B



È impossibile creare la copia identica di un biologico<sup>8</sup>

Differenze potenziali<sup>8</sup>

- Struttura primaria
- Modificazioni post-traduzionali (es. glicosilazione)
- Ripiegamenti (tridimensionalità)
- Composizione, eterogeneità, contaminanti

Conseguenze cliniche potenziali<sup>8,9</sup>

- Sicurezza/efficacia
- PK e PD
- Immunogenicità

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

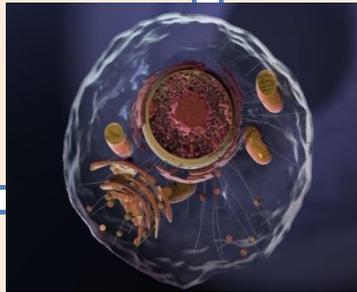
# Conseguenze delle modificazioni post-traduzionali

## CONIUGAZIONE LIPIDICA

- **Legame di acidi grassi alla struttura proteica**
- Possibili effetti su:
  - Ancoraggio alle membrane cellulari

## FOSFORILAZIONE

- **Legame di gruppi fosfato ( $-\text{PO}_{3/4}$ )**
- Possibili effetti su:
  - Attività della proteina



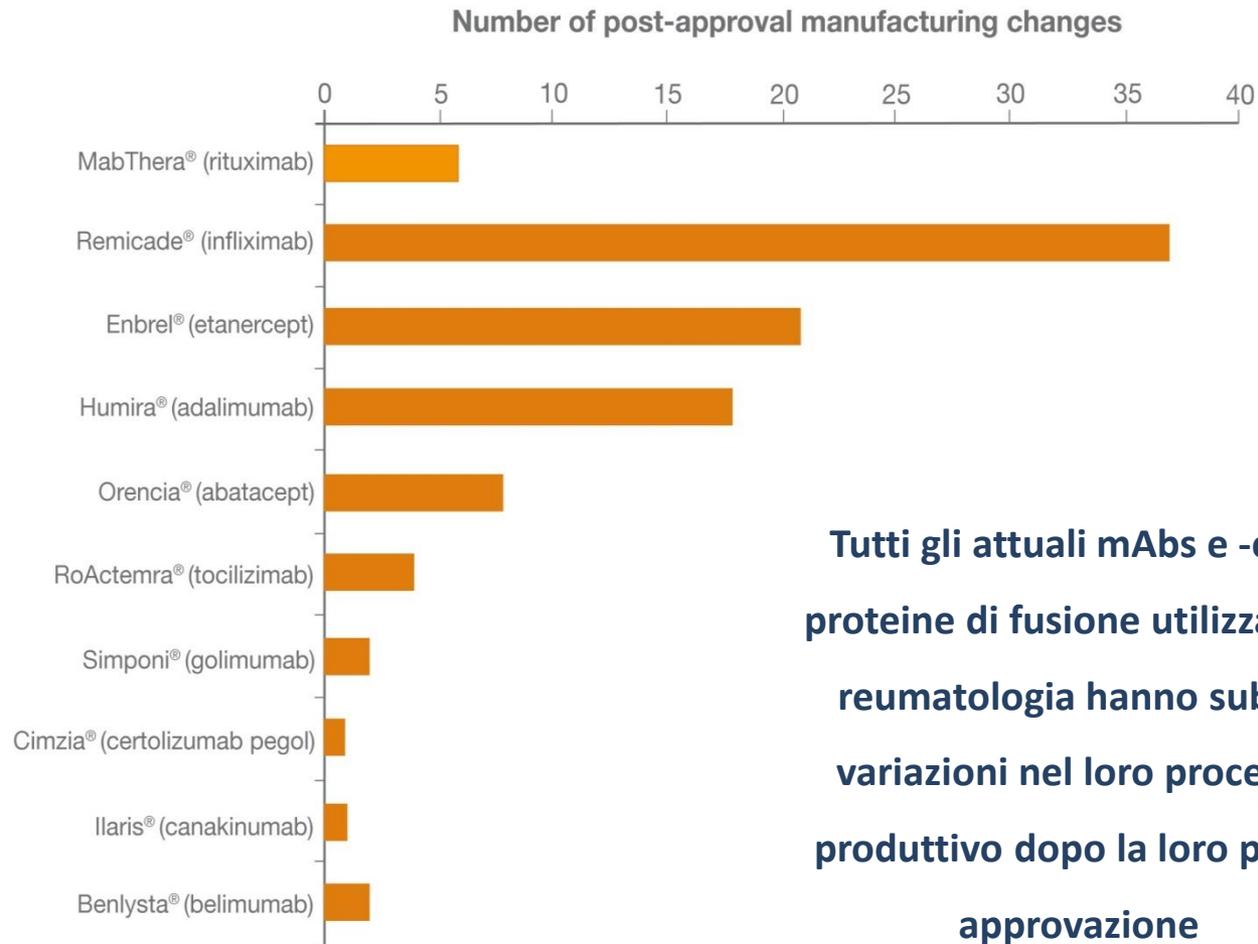
## GLICOSILAZIONE

- **Legame di glucidi alla struttura proteica**
- Possibili effetti su:
  - Struttura proteica, stabilità
  - Attività biologica
  - *Binding e Signalling*
  - Emivita ed eliminazione
  - Immunogenicità

## CLIVAGGIO

- **Idrolisi della catena proteica in polipeptidi più piccoli o aminoacidi**
- Può avere effetti su:
  - Struttura della proteina
  - Attività della proteina

# Variazioni nel processo produttivo del medicinale originator dopo l'approvazione



# La qualità del processo produttivo

- Tra le **variazioni al proceso produttivo** ci sono le “**variazioni minori**” (x es.: variazioni di un fornitore di materiali) e “**variazioni maggiori**” (x es.: introduzione di nuovi step di purificazione).
- Dal 1998, il processo produttivo di **Etanercept-originator** ha avuto 19 variazioni, di cui **3 “maggiori”,** tutte approvate dall’EMA, che sono state **supportate dalla valutazione di comparabilità per dimostrare che il prodotto precedente la variazione era comparabile con quello successivo alla variazione.**

Process	Sites	Duration	No. of Batches	Comment
A	1	1998-2001	245	Originally licensed process
B	2	2001-2004	290	Identical to initial process but employing <b>γ-irradiated bovine serum</b> in production bioreactor to <b>improve safety profile</b>
C	3	2002-2006	751	Introduction of <b>additional chromatography column</b> to improve clearance of leached protein A ligand and <b>to improve safety profile</b>
D	3	2007-Present	>1500	<b>Serum was removed from cell culture, and highly defined medium was introduced.</b> This also <b>improved safety profile</b> ; at same time improvements to yield were also gained

Schneider CK. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:315-8 - European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (19 July 2007). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf). Accessed Feb. 22, 2016.

Gramp G, Ramanan S. *BioDrugs.* 2013;27:305-16 - European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf). Accessed Feb. 22, 2016.

European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf)

# Biosimilari ≠ generici

I farmaci biologici, biosimilari inclusi, sono molecole grandi e più complesse rispetto alle piccole molecole di sintesi chimica dei farmaci non biologici e dei generici. Pertanto sono più difficili da produrre e non vi è possibilità di replicarli esattamente; sono regolati in modo diverso<sup>1,2</sup>

## Farmaci di sintesi originali

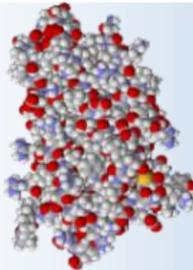


- Test di qualità<sup>3</sup>
- Bioequivalenza farmacocinetica<sup>3</sup>
- No dati clinici sostanziali a supporto<sup>3</sup>

## Generico

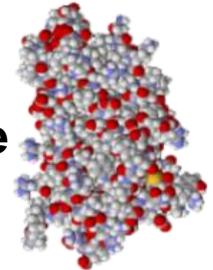


## Farmaci biologici di riferimento



- Test di qualità e di similitudine<sup>3</sup>
- Bioequivalenza farmacocinetica<sup>3</sup>
- Dati clinici di sicurezza ed efficacia comparabili al riferimento<sup>3</sup>
- 5-9+ anni di sviluppo, costo di 42-135M\$<sup>4</sup>

## Biosimilare



**I biosimilari non possono essere mai copie identiche del biologico di riferimento e necessitano di norme regolatorie più strette rispetto ai generici<sup>17</sup>**

1 Schellekens H et al. *NDT Plus*. 2009;2(suppl 1):i27-i36 .

2. European Commission. 2013

3 AIFA: 15 giugno 2016

4 GaBI. January 2011

1 - 1,5 anni  
Fase 1: Sviluppo di un clone di cellule ospiti equivalenti

Fase 2: Preparazione delle banche cellulari

1 - 1,5 anni  
Fase 3: Sviluppo del processo - Fermentazione - Purificazione

Fase 4: Produzione su scala più ampia

3,5 - 4,5 anni  
Fase 5: Test di comparabilità - Caratterizzazione analitica  
Studi non clinici - Studi clinici

0

1

2

3

4

5

6

7

8

Anni

Characteristic	FDA and EMA requirements	
Primary amino acid sequence	One amino acid change respective to the innovator will deny biosimilarity	
Potency	Must match the reference product	
Route of administration	Must be the same as the reference product, although the administration device may be different	
Higher-order structures, post-translational modifications and other potential variants	Must be as similar as possible to the reference product, with adequate analyses to demonstrate that any differences do not impact upon clinical efficacy, safety or immunogenicity	
Clinical study parameter	FDA	EMA
Pharmacokinetic studies	Comparative human studies	Single dose, comparative human studies
Pharmacodynamic studies	Comparative human studies, where clinically relevant measures are available	Combine with PK studies where a clinically relevant PD endpoint is available. Otherwise non-clinical evaluation required
Efficacy	At least one, adequately powered equivalence* trial	Highly sensitive, dose-comparative PD studies may be sufficient. Otherwise, at least one, adequately powered equivalence trial
Safety	At least one, adequately powered equivalence trial	At least one, adequately powered equivalence trial
Immunogenicity	At least two comparative trials, one pre- and one postmarketing	Must be assessed during the safety trial

\* Differences in the specified parameters and the 95% CI fall within a predetermined equivalence margin, demonstrating that the biosimilar is both 'non-inferior' and 'non-superior' to the reference product.

EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic.

# Biosimilars in the EU

## Information guide for healthcare professionals

---

Prepared jointly by the European Medicines Agency  
and the European Commission

**Un biosimilare, è una medicina biologica molto simile a un'altra medicina biologica già approvata nell'Unione europea .**

Poiché i biosimilari sono basati su materiali biologici, potrebbero esserci alcune **differenze minori** rispetto alla medicina di riferimento. Queste però non sono clinicamente significative, e non cambiano rispetto all'originale in termini **di sicurezza e efficacia**.

La variabilità naturale riguarda tutti i medicinali biologici e controlli rigorosi sono sempre in atto per garantire che questa non influenzi gli effetti o la sicurezza.

#### **DATI RELATIVI ALLA QUALITÀ**

La qualità dei farmaci biosimilari deve soddisfare gli stessi requisiti e standard del prodotto di riferimento. Il dossier di registrazione include tutti i dati necessari a stabilire la qualità del prodotto, compresi:

- Definizione e descrizione del processo di fabbricazione, dei test di controllo e degli standard previsti
- Dati sulla consistenza della fabbricazione (controllo di qualità del processo)
- Dati sui test analitici (struttura molecolare; attività e profilo di purezza/impurezza)
- Dati sulla stabilità del prodotto

La maggior parte dei dati di cui sopra va presentata come valutazione dettagliata della comparabilità con il prodotto di riferimento.

#### **DATI NON CLINICI**

Il dossier di registrazione per i farmaci biosimilari include di solito dati non clinici comparativi.

La quantità di dati non clinici necessari dipende dal prodotto, e viene stabilita caso per caso.

Di solito sono inclusi i seguenti studi non clinici:

- Uno studio tossicologico a dose ripetuta a breve termine (tipicamente 4 settimane)
- Studi farmacocinetici / farmacodinamici in un opportuno modello animale
- Test di tolleranza locale

#### **DATI CLINICI**

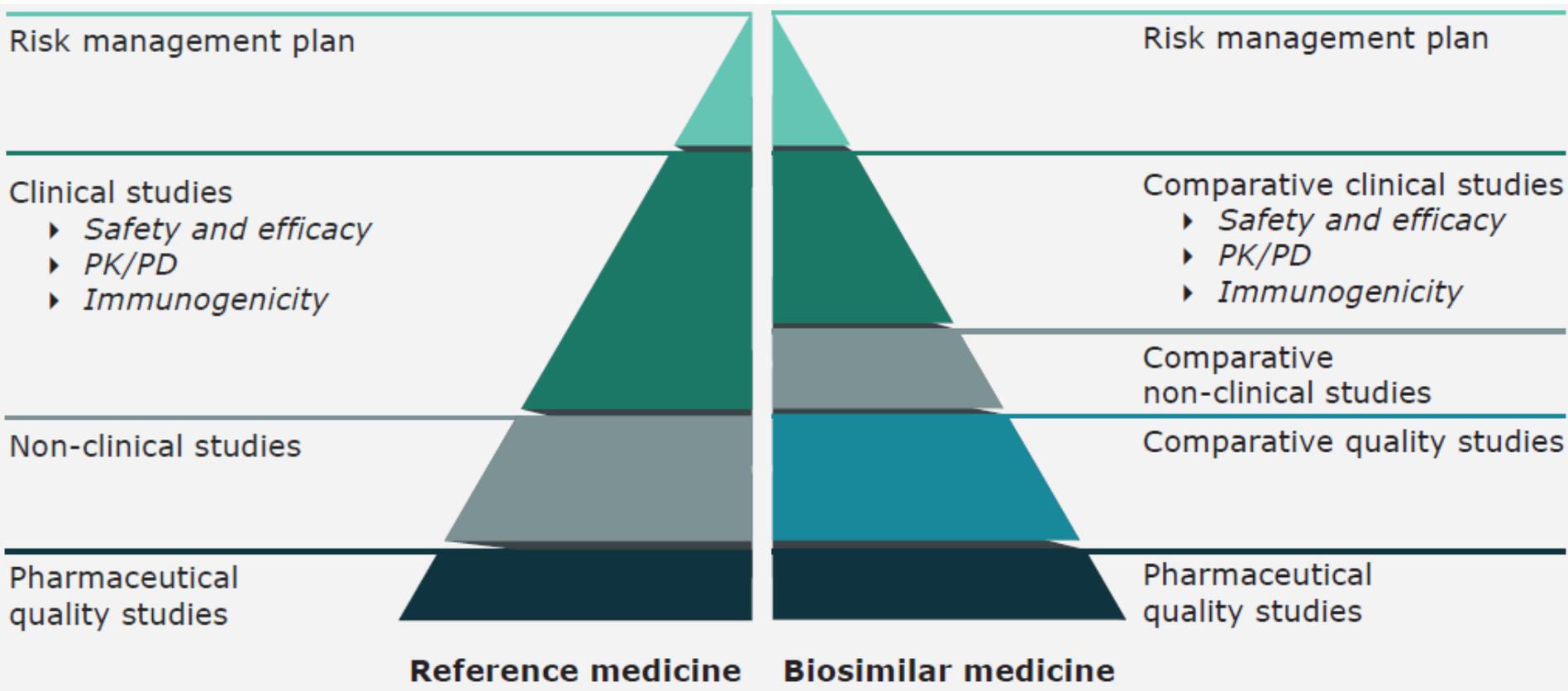
Il dossier di registrazione per un farmaco biosimilare include di solito dati clinici, che riassumono i risultati degli studi clinici condotti in pazienti e volontari sani con il prodotto biosimilare. Nella maggior parte dei casi vengono condotti approfonditi studi comparativi, spesso su svariate centinaia di pazienti.

Le aziende che richiedono un'autorizzazione all'immissione in commercio devono presentare tutti i risultati delle sperimentazioni effettuate, sia quelli positivi sia quelli negativi. Sono richiesti anche dati immunologici.

#### **FARMACO- VIGILANZA**

Assieme al dossier deve essere presentato un Piano di gestione del rischio (RMP), ossia una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio previsto dall'azienda. Il Piano di gestione del rischio descrive le informazioni note in merito alla sicurezza del medicinale e illustra i modi in cui il produttore monitorerà ulteriormente e colmerà eventuali lacune delle conoscenze, note o potenziali, oltre a tutte le misure necessarie per prevenire o limitare al minimo eventuali possibili rischi del medicinale. Il Piano di gestione del rischio include anche la descrizione del sistema di farmacovigilanza di routine, che richiede la presentazione di Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).





**I biosimilari sono approvati secondo gli stessi standard rigorosi di qualità, sicurezza e efficacia che si applicano a qualsiasi altro medicinale.**

# Biosimilari di Infliximab ed Etanercept approvati da AIFA:

Studi clinici di bioequivalenza head-to-head

Fase I e III

Fase III: doppio cieco, randomizzato 1/1

Infliximab	Etanercept
54 settimane	52 settimane
606 pazienti con AR moderata/severa in trattamento con MTX	596 pazienti con AR moderata/severa in trattamento con MTX
Efficacia comparabile: risposta ACR20 * 73% con biosimilare 70% con biologico Sicurezza comparabile	Efficacia comparabile: risposta ACR20 * 80% con biosimilare 81,5% con biologico Sicurezza comparabile

\* ACR20: la risposta ACR20 viene raggiunta se un pz ha un miglioramento del 20% delle articolazioni tumefatte e dolenti e un miglioramento del 20% di almeno 3 dei 5 parametri: dolore, valutazione della malattia da parte del pz, valutazione della malattia da parte del medico, valutazione dello stato funzionale da parte del pz, PCR.

# Ristorante "ALLA SALUTE"

Farmacista

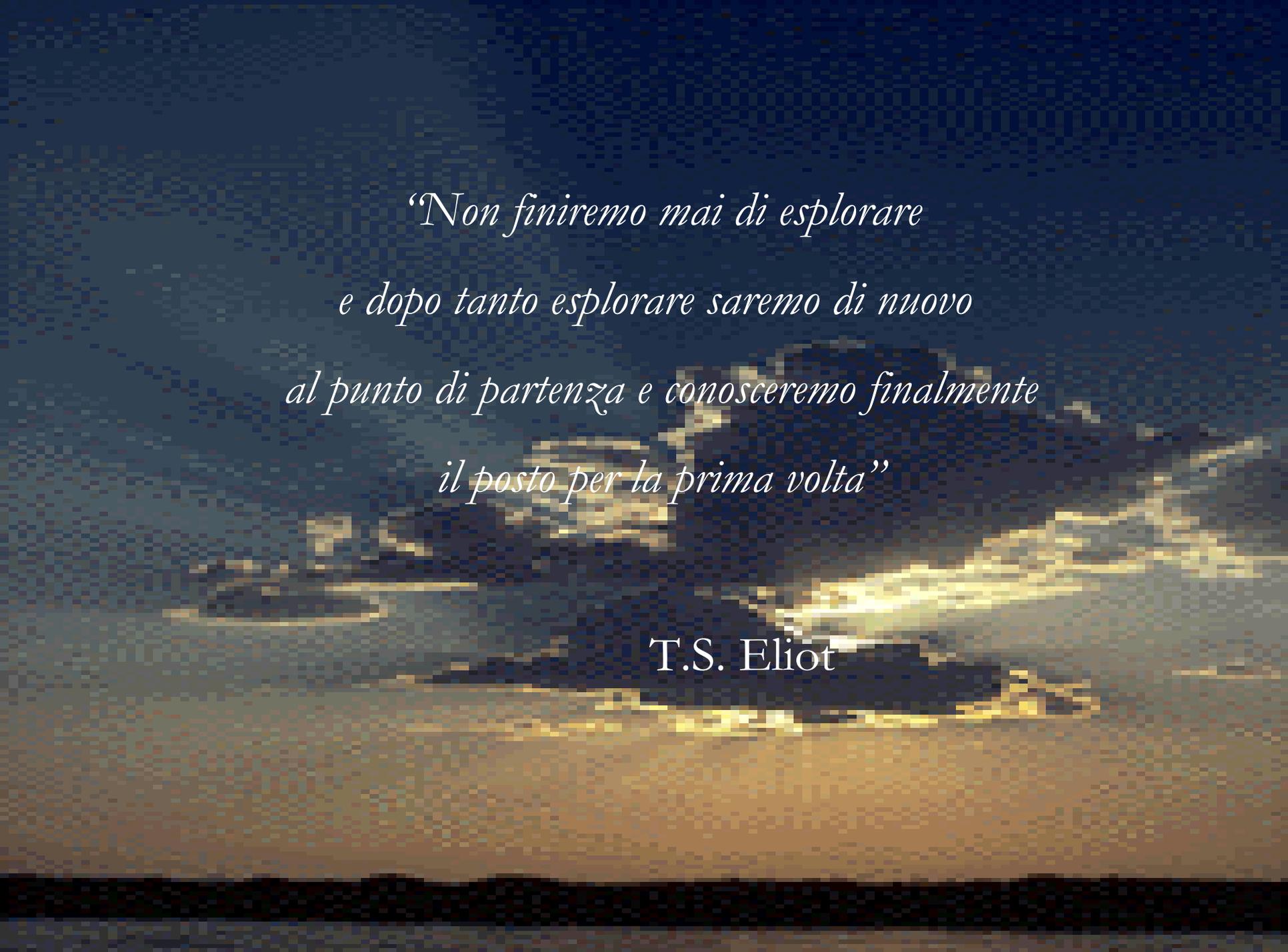
Offre

**Paziente**  
CONSUMA

**Stato**  
PAGA

**Medico**  
ORDINA



A sunset over a body of water. The sky is dark blue with scattered white clouds. A bright yellow light source, likely the sun, is visible on the horizon, casting a long, horizontal beam of light across the sky and reflecting on the water. The water is dark and calm.

*“Non finiremo mai di esplorare  
e dopo tanto esplorare saremo di nuovo  
al punto di partenza e conosceremo finalmente  
il posto per la prima volta”*

T.S. Eliot