

NAPOLI, 17-20 maggio 2017

XXI CONGRESSO
NAZIONALE

AMD



PER UNA DIABETOLOGIA PREDITTIVA, PREVENTIVA, PERSONALIZZATA E PARTECIPATIVA

Farmaci generici e biosimilari: certezze e dubbi
Alessandro Mugelli
Università di Firenze

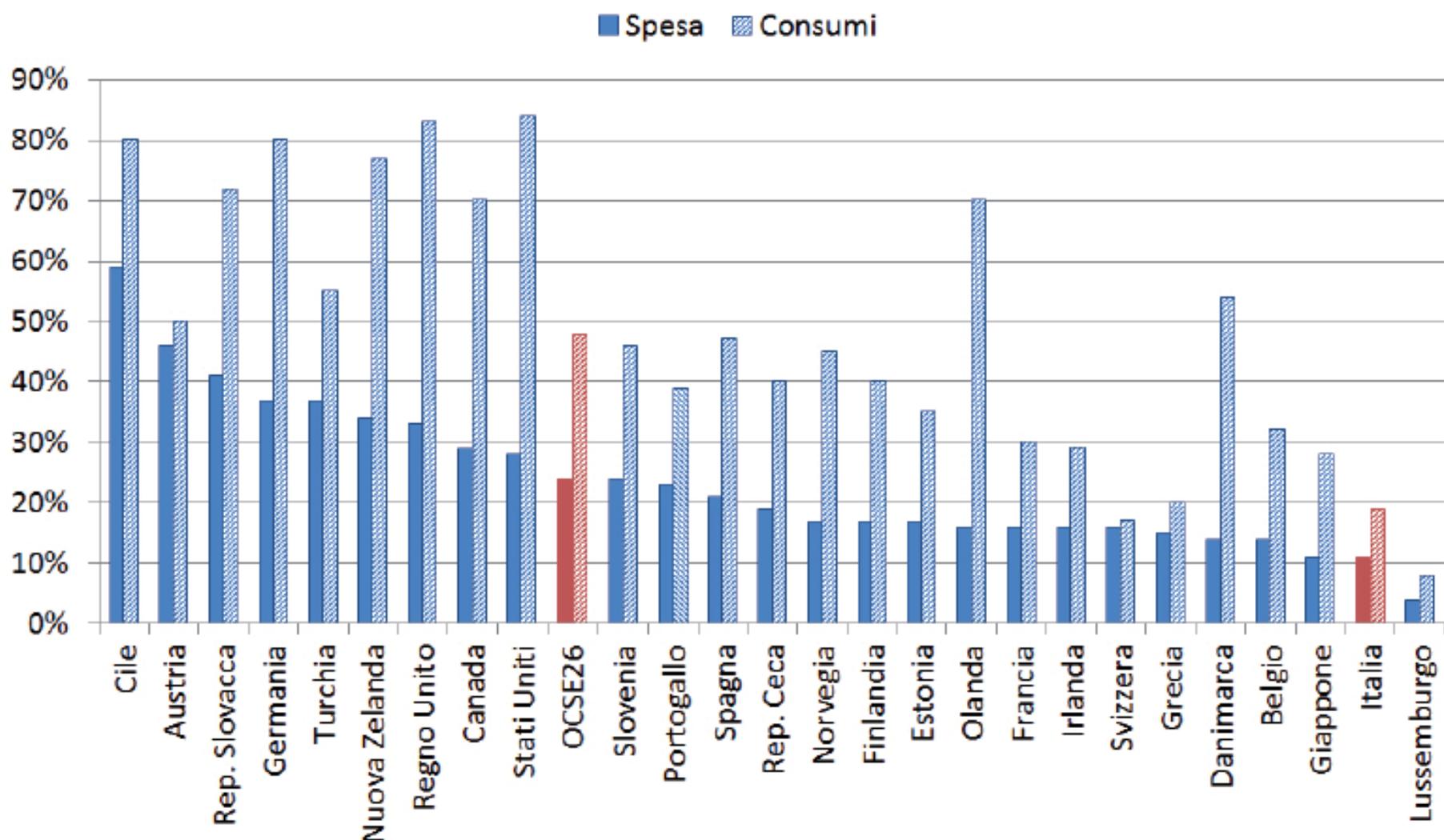


Figura 1. Percentuale di spesa e consumi dei farmaci equivalenti nei paesi dell'OCSE (anno 2013 o più recente)³

3. OECD. Uno sguardo sulla sanità 2015: come si posiziona l'Italia. Disponibile a: www.oecd.org/italy/Health-at-a-Glance-2015-Key-Findings-ITALY-In-Italian.pdf. Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.

Il sotto-utilizzo dei farmaci equivalenti in Italia

Antonino Cartabellotta^{1*}, Corrado Iacono²

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Farmacista, Dipartimento Farmaceutico Azienda USL di Bologna

Ottobre 2016 | Volume 8 | Issue 10 | e1000153

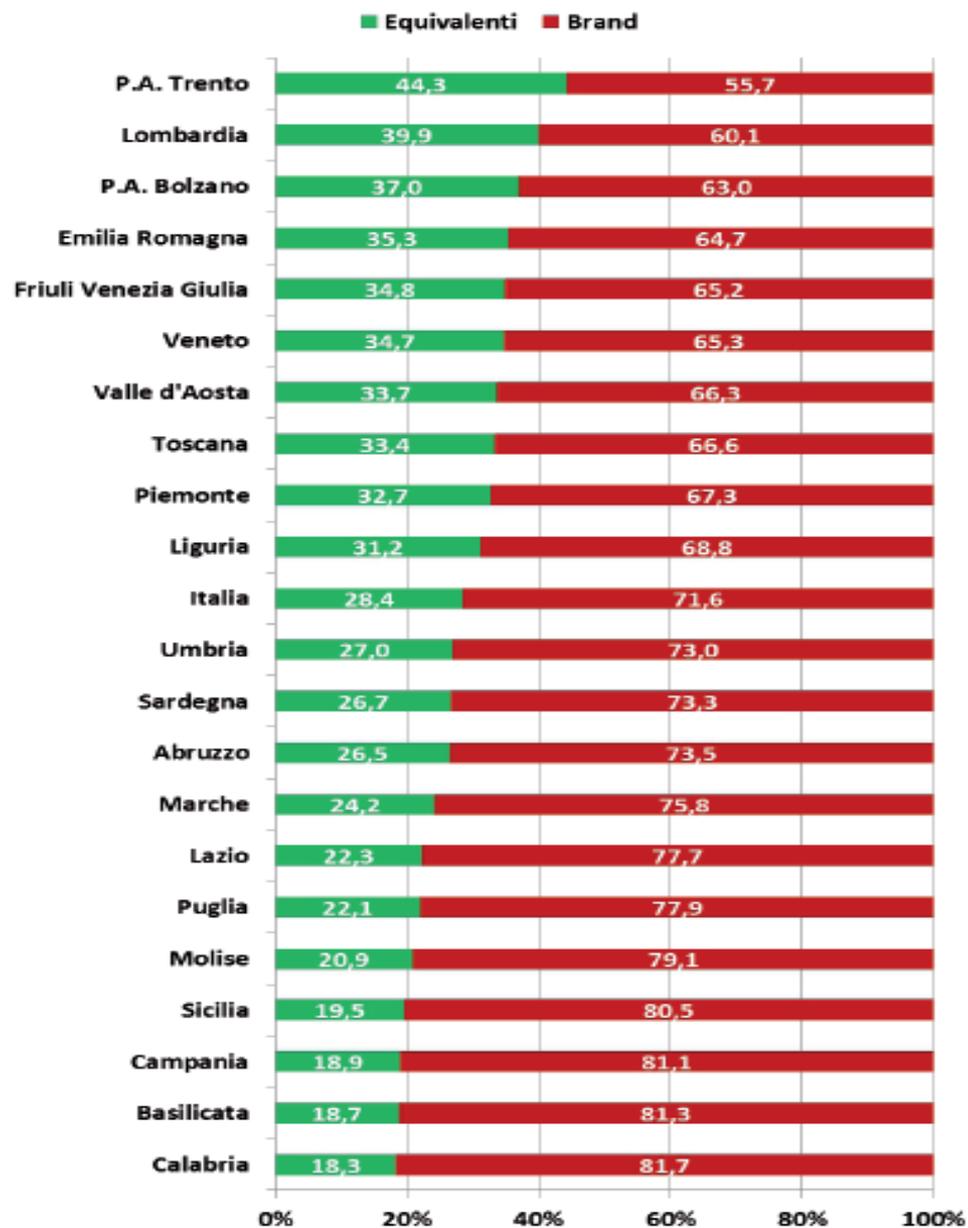


Figura 5. Ripartizione della spesa convenzionata netta regionale 2015 per i farmaci con brevetto scaduto (dati da³)

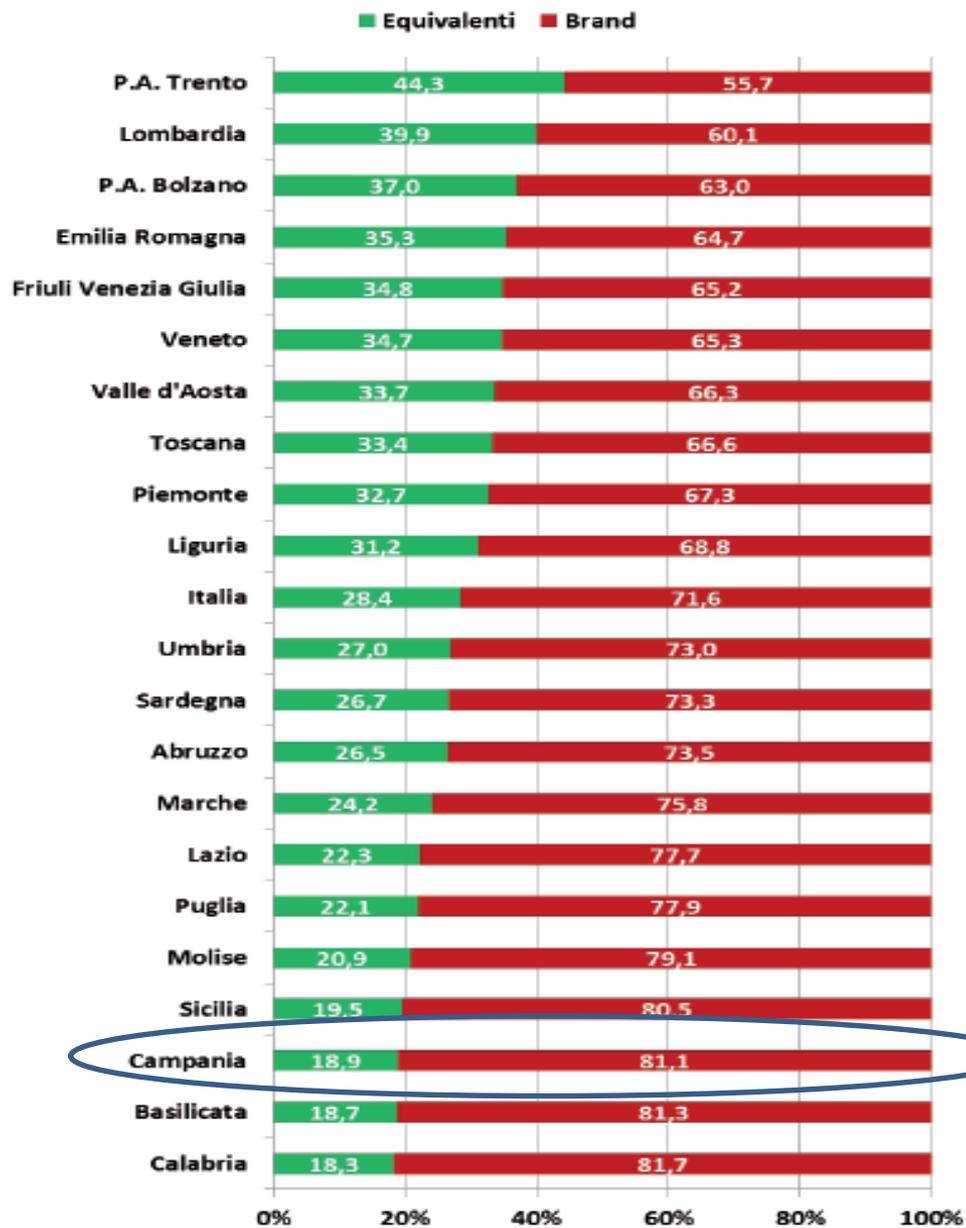


Figura 5. Ripartizione della spesa convenzionata netta regionale 2015 per i farmaci con brevetto scaduto (dati da³)



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

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

Redatto dall'Agenzia Italiana del Farmaco - Dicembre 2015 –
A cura dell'Ufficio Informazione Medico Scientifica (IMS):
Direttore: Cinzia Berghella

IO EQUIVALGO
#ioequivalgo



**SCARICA
L'APP!**

Available on the
App Store

Get it on
Google play

Il farmaco
equivalente

Farmaci ed
efficacia

Lista di
trasparenza

Farmacovigilanza

I tuoi
alleati

Il farmaco
online

Materiali di
comunicazione

Contatti

Farmaci Equivalenti:

I farmaci equivalenti sono identici agli altri farmaci per qualità, sicurezza ed efficacia.

L'unica differenza è che costano meno.

Scarica l'app ioequivalgo e chiedi al tuo medico o al tuo farmacista di fiducia.

Perché la salute è un diritto di tutti.



Cerca il farmaco per nome,
principio attivo o codice a
barre e confronta i prezzi
sull'app ioequivalgo

**SCARICA
L'APP!**

Available on the

Generici e prescrizione

- I dubbi, a volte i pregiudizi, che hanno accompagnato la loro introduzione in Italia dal 2001, fra i quali:

« ... i generici sono meno efficaci ... »

« ... i generici sono meno sicuri ... »

« ... i generici causano più effetti secondari ... »

« ... i generici impiegano più tempo ad agire ... »

« ... i fabbricanti di generici non sono sottomessi agli stessi standard di qualità ... ».

Definizione di medicinale generico/equivalente

Un 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, viene definito equivalente.

art. 10, comma 5 DLvo n. 219/06;

Il Concetto di Equivalenza

Equivalenza farmaceutica

Bioequivalenza

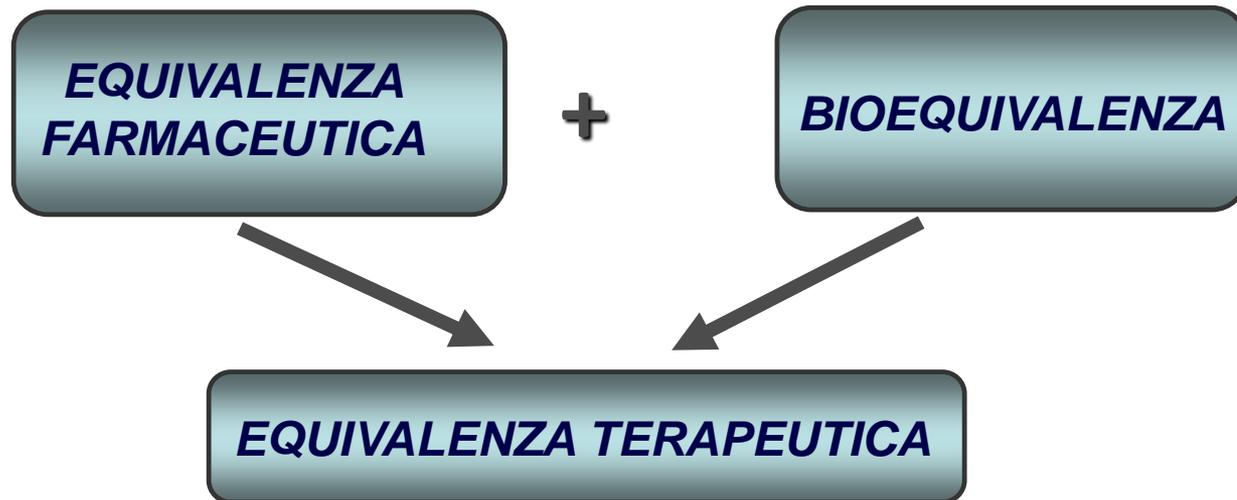
Equivalenza terapeutica

Definizione di Bioequivalenza

Due *equivalenti farmaceutici* le cui *velocità ed entità di assorbimento* non differiscono statisticamente quando essi sono somministrati alla stessa dose e in condizioni sperimentali simili sono definiti

bioequivalenti

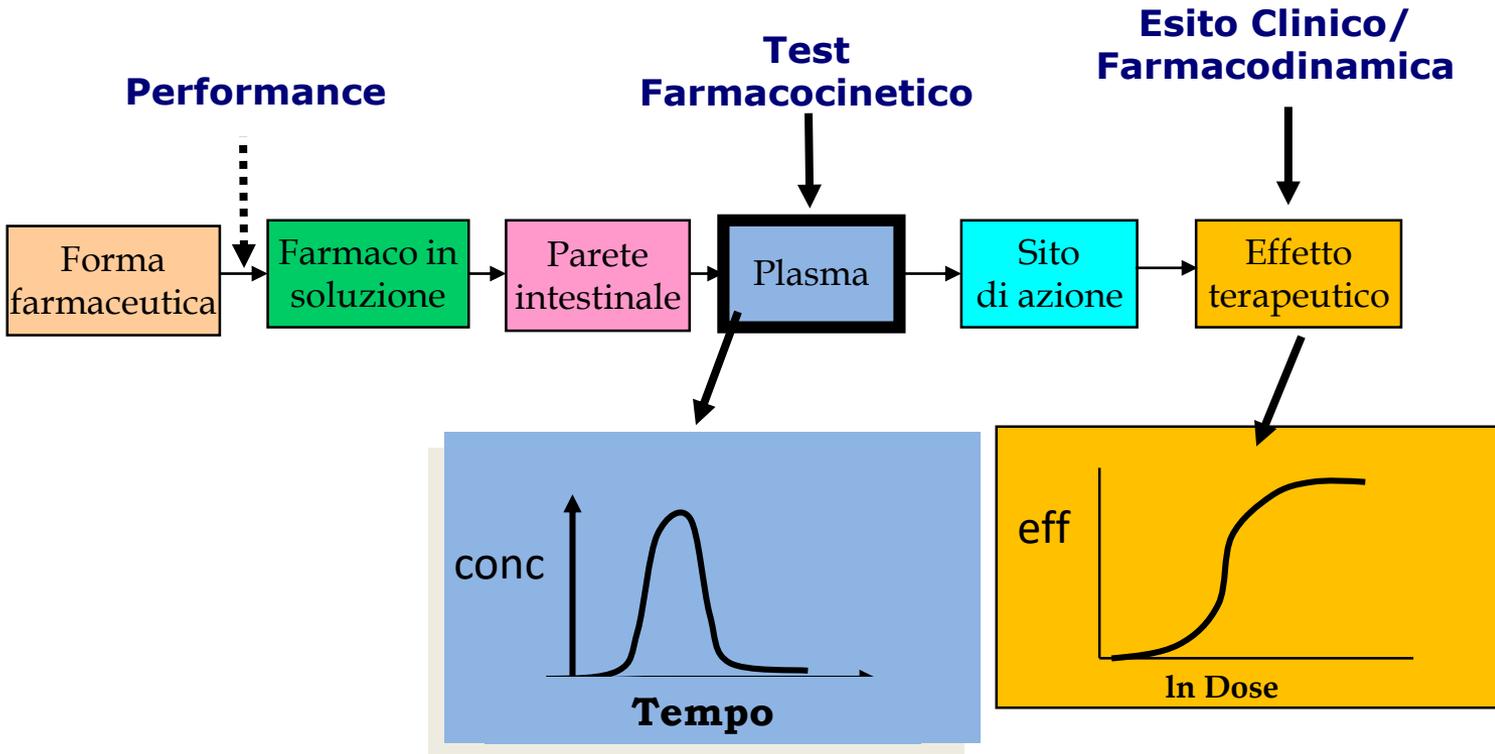
Relazione tra equivalenza farmaceutica, bioequivalenza ed equivalenza terapeutica



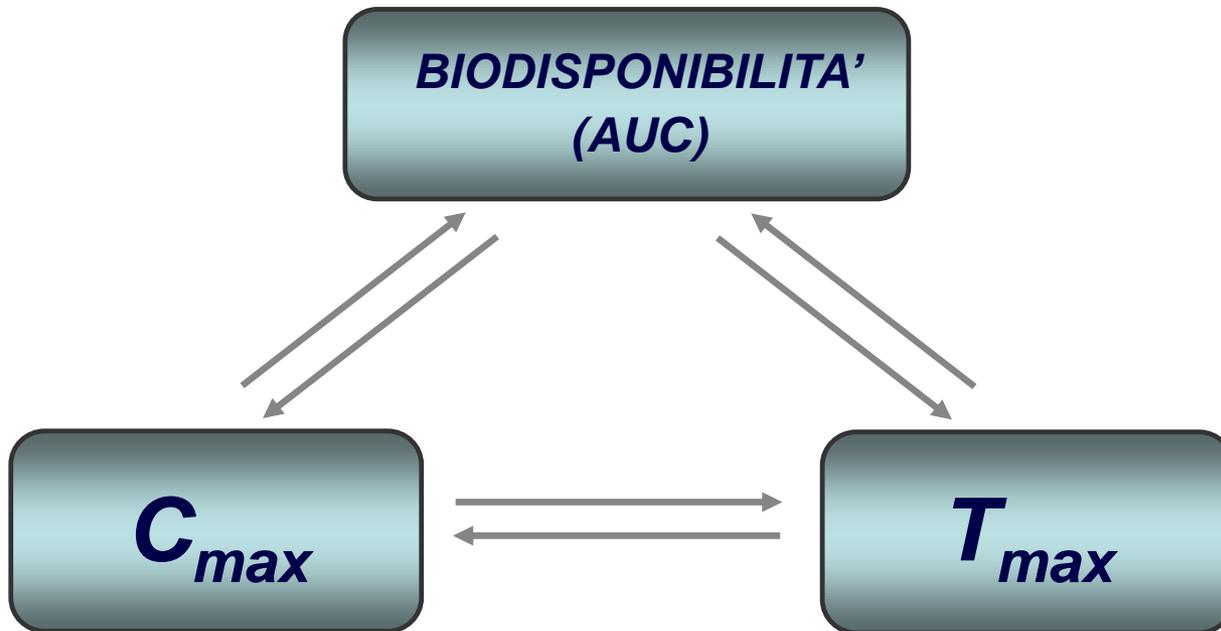
TEORIA DELLA BIOEQUIVALENZA:

se si dimostra che due forme farmaceutiche equivalenti sono anche bioequivalenti, si può assumere che esse siano anche terapeuticamente equivalenti

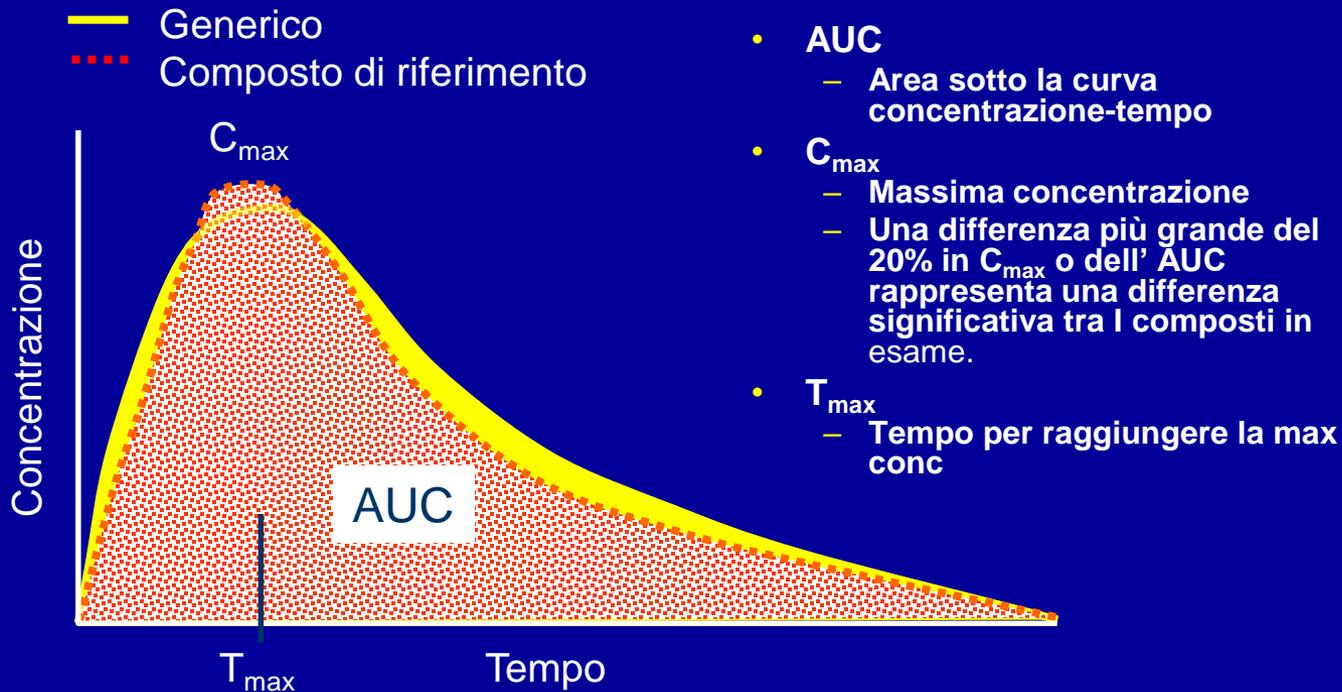
Performance di una forma farmaceutica orale



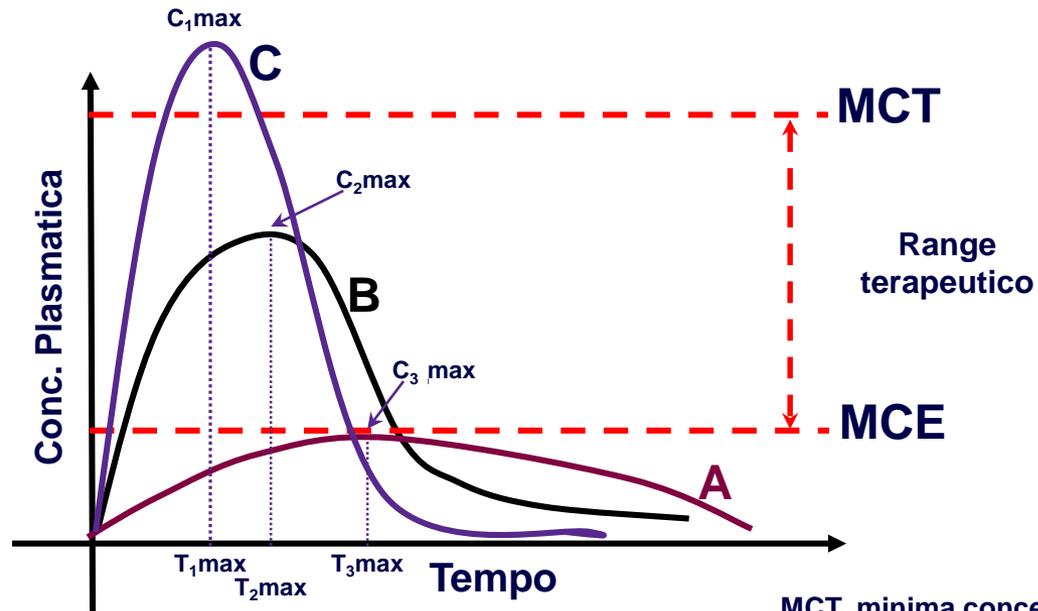
Parametri farmacocinetici sui quali si fonda il giudizio di bioequivalenza



Studi farmacocinetici Parametri chiave.

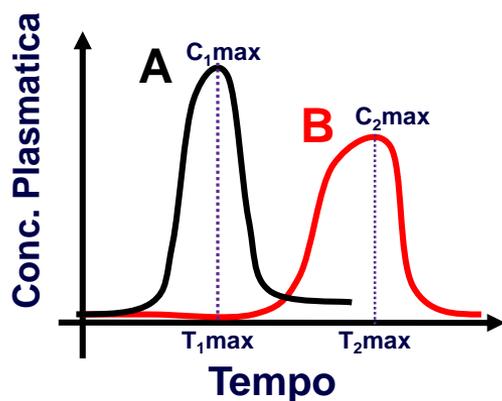


Relazione tra C_{max} e T_{max} (a parità di AUC)

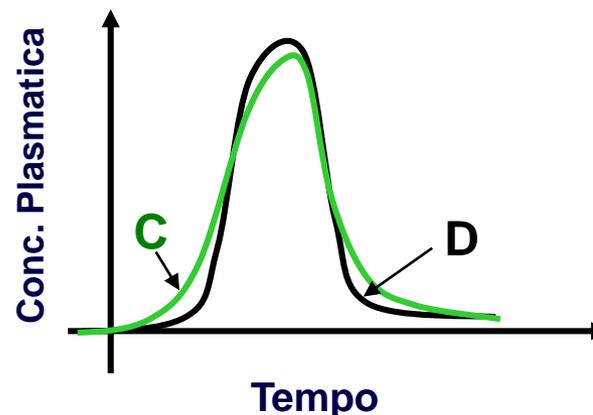


MCT, minima concentrazione tossica
MCE, minima concentrazione efficace

Giudizio di bioequivalenza



Forme farmaceutiche non-bioequivalenti

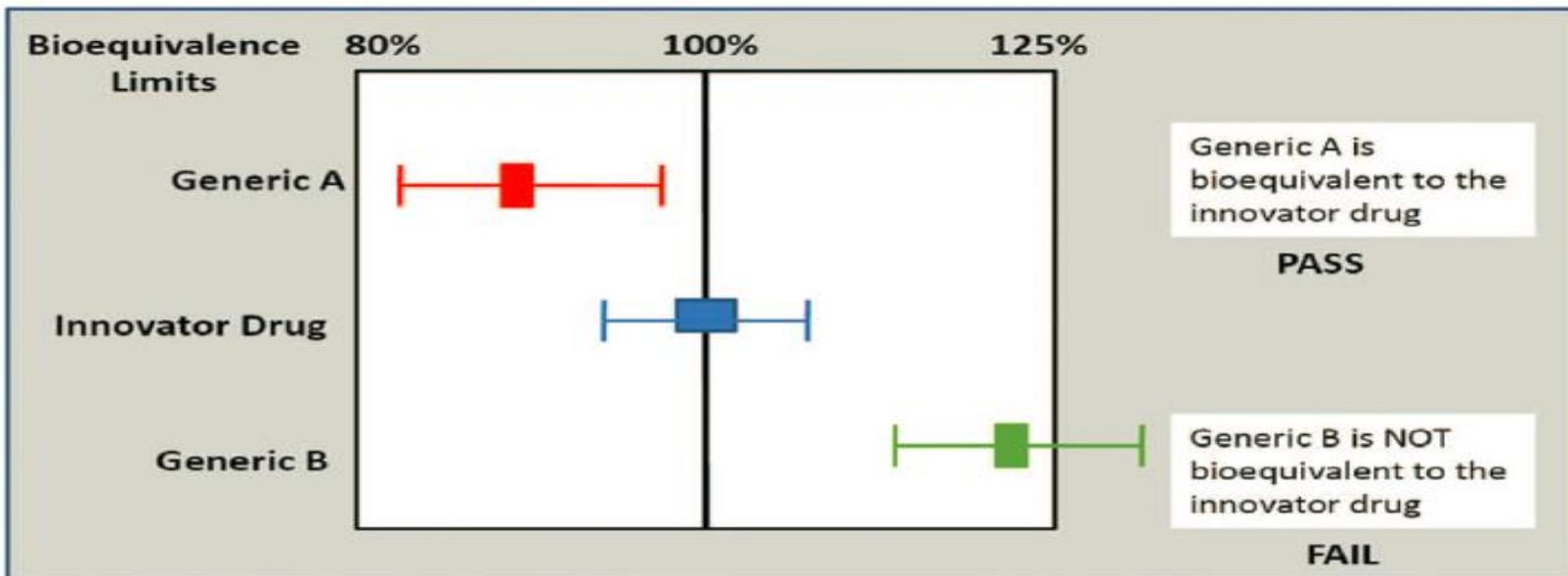


Forme farmaceutiche bioequivalenti

- I valori di AUC, C_{max} e T_{max} devono essere simili
- E' ammessa una variazione compresa tra 80% e 125% (ovvero: da -20% a +25%) rispetto alla forma farmaceutica di riferimento

Mathematical Standard of Bioequivalence

- FDA requires pharmacokinetics of the generic formulation to fall within 80%-125% of the brand formulation
- However, this does not mean that there can be a difference of up to 25% between formulations
- It is actually the 90% confidence interval of the ratio of the pharmacokinetic parameters of the 2 formulations that must fall within 80-125%
 - This is a fairly rigorous measurement
 - For most generics, differences of the pharmacokinetic measures from brand **typically range from 3%-5%**



STUDI DI BIOEQUIVALENZA

1. Vengono eseguiti secondo un disegno sperimentale crossover
2. Campione di soggetti sani (numero minimo ammesso 24)
3. Requisiti di idoneità: sesso maschile, età compresa tra 18 e 55 anni, massa corporea normale, non fumatori, avere una dieta controllata, non esporsi a terapie farmacologiche concomitanti o essere tossicodipendenti.
4. L'omogeneità del campione serve a prevenire eventuali variazioni dei parametri farmacocinetici tra individui.
5. Tale campione viene diviso in due sottogruppi i quali riceveranno in tempi alterni un'unica somministrazione del farmaco generico e del farmaco di riferimento, intercalate da un intervallo o periodo di wash-out di 3 settimane.
6. **Questa modalità sperimentale ha lo scopo di ridurre al minimo la variabilità farmacocinetica intraindividuale.**



Tra il 1984 e il 2007 la FDA ha approvato l'immissione in commercio di 11.843 generici di cui, in termini di bioequivalenza, solo il 2,4% differiva di una percentuale superiore al 10% rispetto all'originatore

*[Davit BM](#), et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1583-97*

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 Practices¹, dall'altra mediante l'attento controllo della documentazione presentata nel dossier di registrazione.

¹ *Direttiva 2003/94/CE della Commissione dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione. La direttiva è stata recepita in Italia col Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Norme di Buona Fabbricazione (in lingua inglese Good Manufacturing Practice, GMP)*



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Pillole dal Mondo

Cari Colleghi,

Vi segnalo oggi che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), in seguito a problemi legati al rispetto delle GMP, ha raccomandato che i medicinali prodotti dalla Pharmaceutics International Inc. non devono più essere disponibili in Europa, ad eccezione di Ammonaps (fenilbutirrato sodico).

Buona lettura,

Luca Pani



[@AIFA_ufficiale](#)

[@Luca_Pani](#)

19 settembre 2016

La raccomandazione è il risultato di una revisione su problemi nel rispetto delle Buone Pratiche di Fabbricazione (GMP) da parte della Pharmaceutics International Inc. La revisione è stata avviata dopo un'ispezione di follow-up del sito da parte dell'Agenzia del Farmaco del Regno Unito (MHRA) e della FDA degli Stati Uniti.

PQ-PhCC/SF/DDG

0003313-13/01/2017-AIFA-COD_UO-P



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

DA : AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

UFFICIO QUALITÀ DEI PRODOTTI E CONTRASTO AL CRIMINE FARMACEUTICO

VIA DEL TRITONE, 181

00187 ROMA

A : INDIRIZZI IN ELENCO

- 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;

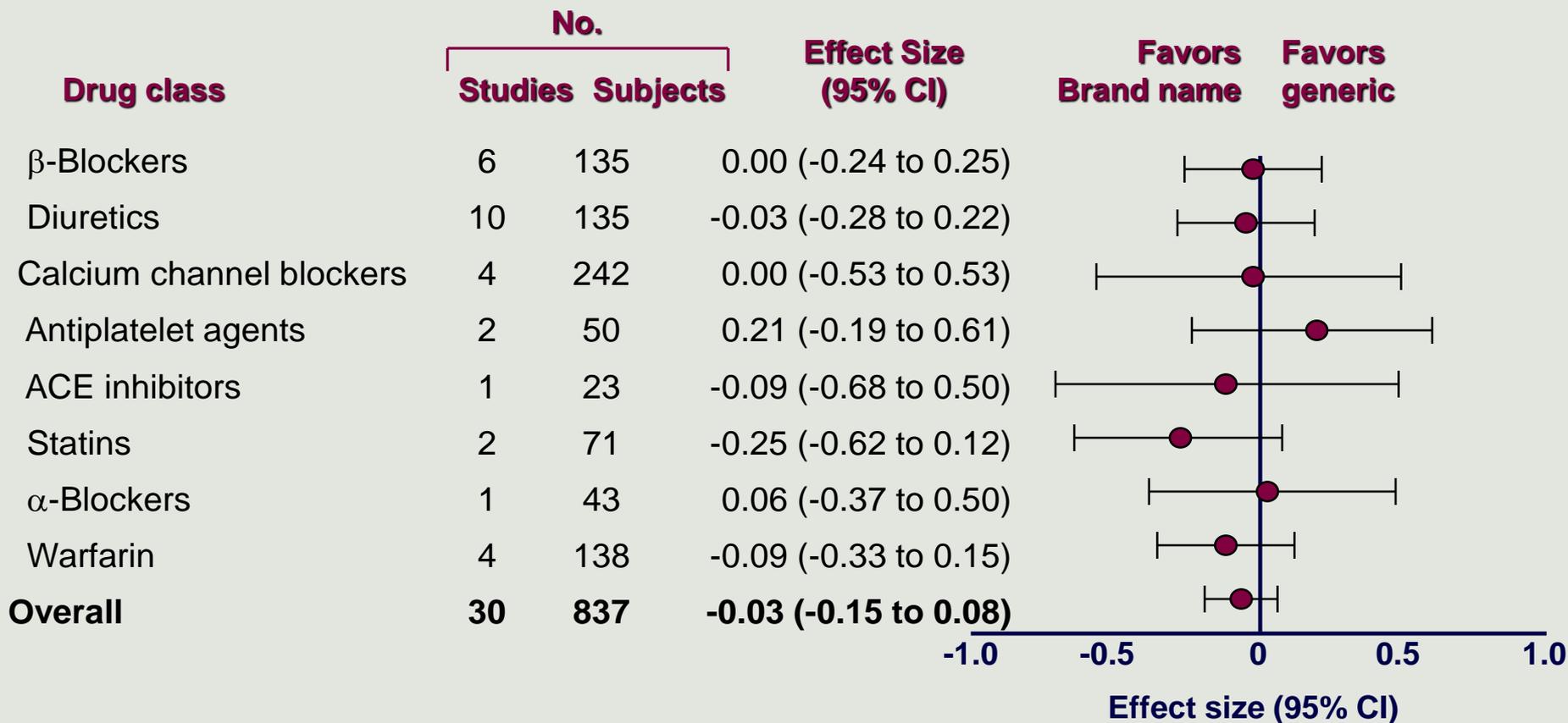
processo di produzione e controllo qualità, controllo qualità e controllo qualità e controllo qualità

I controlli relativi alla qualità, effettuati attraverso le attività di ispezione presso i siti di produzione di medicinali e di materie prime, devono rispondere a standard definiti a livello europeo.

Equivalenza clinica dei Farmaci Generici

**Clinical Equivalence of Generic
and Brand-Name Drugs Used
in Cardiovascular Disease**
A Systematic Review and Meta-analysis

Meta-analysis of Trials Comparing Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease



META-ANALYSIS

Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases

Lamberto Manzoli^{1,2}  · Maria Elena Flacco^{1,2} · Stefania Boccia³ ·
Elvira D'Andrea⁴ · Nikola Panic³ · Carolina Marzuillo⁴ · Roberta Siliquini⁵ ·
Walter Ricciardi^{3,6} · Paolo Villari⁴ · John P. A. Ioannidis^{7,8,9}

Received: 10 August 2015 / Accepted: 25 November 2015
© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract This meta-analysis aimed to compare the efficacy and adverse events, either serious or mild/moderate, of all generic versus brand-name cardiovascular medicines.

Conclusions

The present meta-analysis confirmed the substantial clinical equivalence between brand-name and generic cardiovascular drugs.

Physicians could be reassured about prescribing generic cardiovascular drugs to patients, and health care organizations about endorsing their larger use.

Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study

Giovanni Corrao^{*}, Davide Soranna^{*}, Luca Merlini[†] and Giuseppe Mancia[‡]

^{*}Department of Statistics and Quantitative Methods, Division of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Laboratory of Healthcare research and Pharmacoepidemiology, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy, [†]Operative Unit of Territorial Health Services, Region Lombardia, Milan, Italy, [‡]IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

Eur J Clin Invest 2014; 44 (10): 933–939

Original Article

Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents

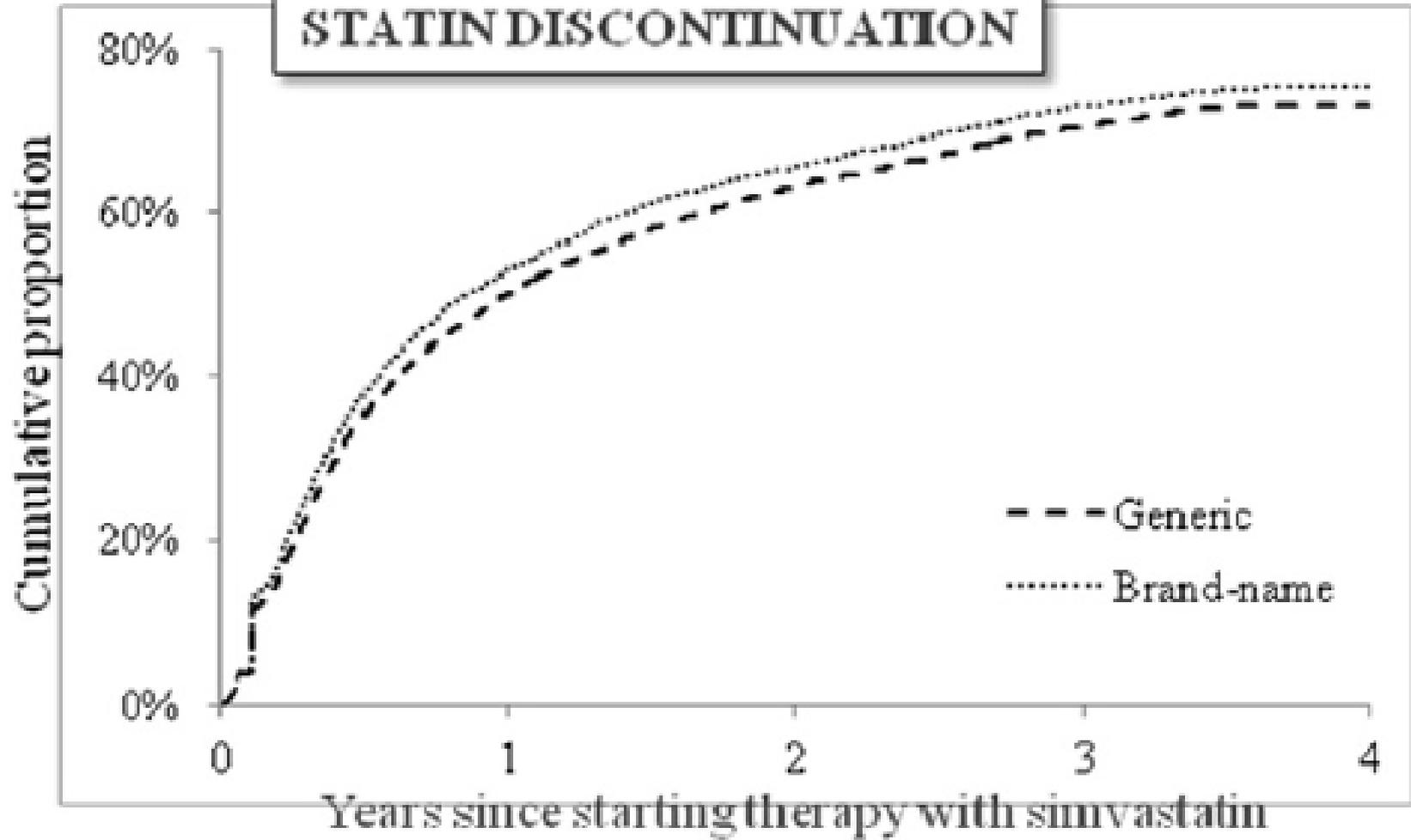
Giovanni Corrao^a, Davide Soranna^a, Carlo La Vecchia^{b,c,d}, Alberico Catapano^{e,f}, Enrico A. Rosei^g, Gianfranco Gensini^h, Luca Merliniⁱ, and Giuseppe Mancia^{j,k}

Conclusion: Generic products are not responsible for the high rate of discontinuation from antihypertensive drug therapy. Assuming therapeutic equivalence, clinical implication is of prescribing generic drug therapies.

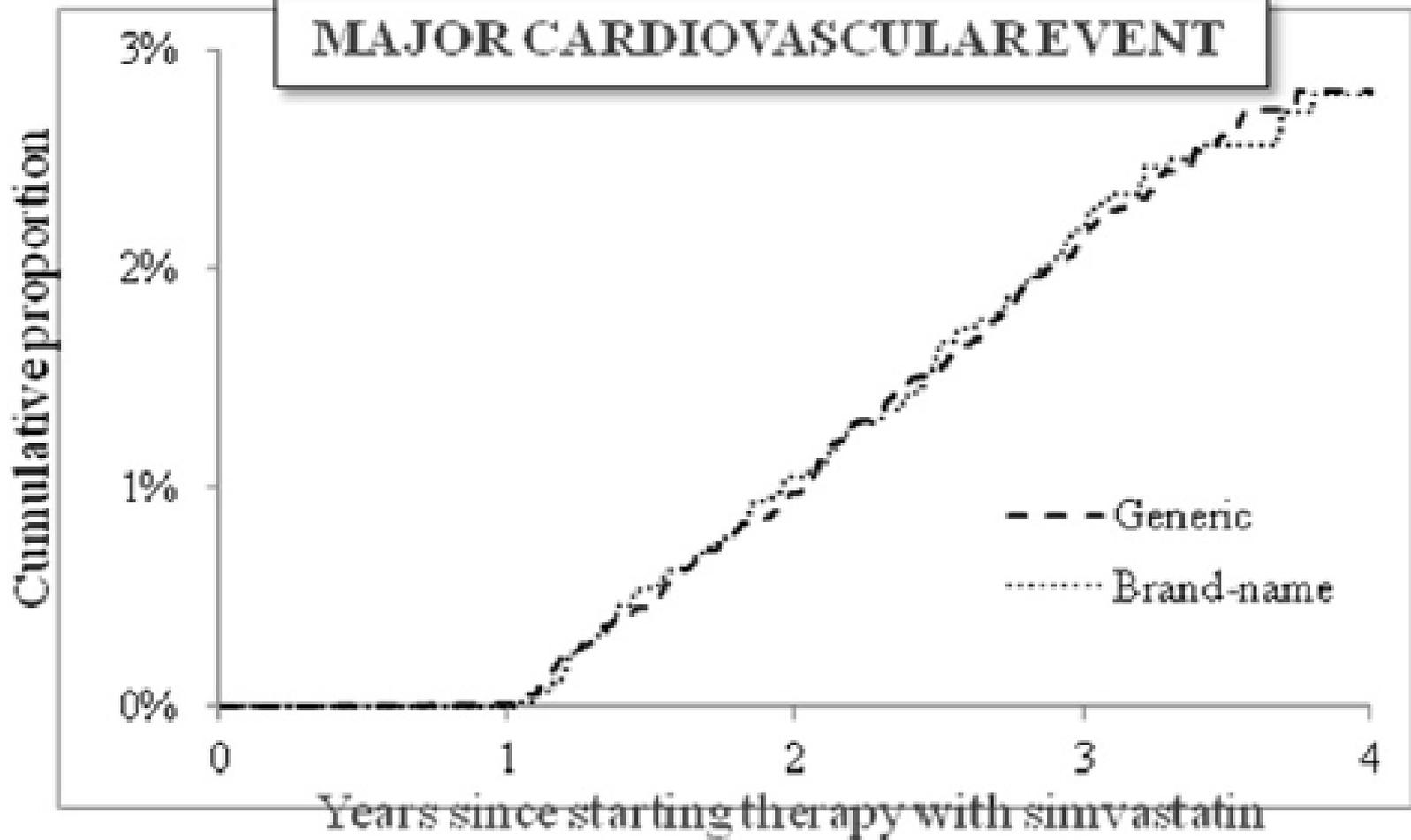
Journal of Hypertension:

May 2014 - Volume 32 - Issue 5 - p 1146–1153

STATIN DISCONTINUATION



MAJOR CARDIOVASCULAR EVENT



Off-Patent Generic Medicines vs. Off-Patent Brand Medicines for Six Reference Drugs: A Retrospective Claims Data Study from Five Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy

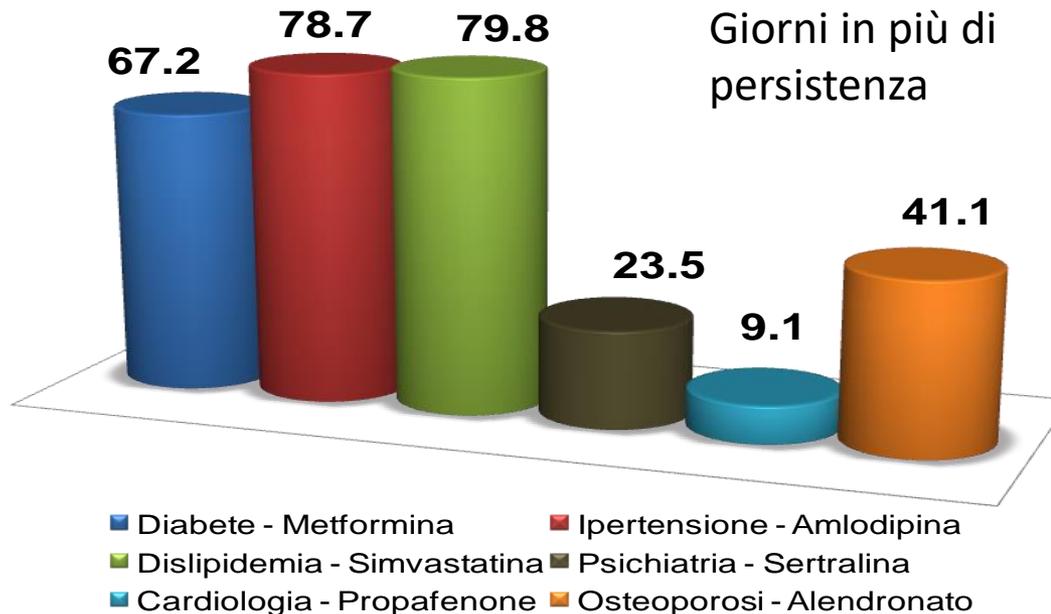
Giorgio L. Colombo^{1,2*}, Enrico Agabiti-Rosei³, Alberto Margonato⁴, Claudio Mencacci⁵, Carlo Maurizio Montecucco⁶, Roberto Trevisan⁷

1 Department of Drug Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy, **2** S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milan, Italy, **3** Division of Medicine and Surgery, Spedali Civili, Brescia, Italy, **4** Division of Cardiology, San Raffaele University Hospital, Milan, Italy, **5** Department of Neuroscience, A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milan, Italy, **6** Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico S Matteo, University of Pavia, Pavia, Italy, **7** Unit of Diabetology, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy

December 2013 | Volume 8 | Issue 12 |

RISULTATI PERSISTENZA

- Si è riscontrato che i pazienti che assumono il farmaco generico hanno una persistenza uguale o maggiore rispetto ai pazienti che assumono il farmaco branded.
- Il dato di persistenza è statisticamente significativo in tutte le aree terapeutiche.

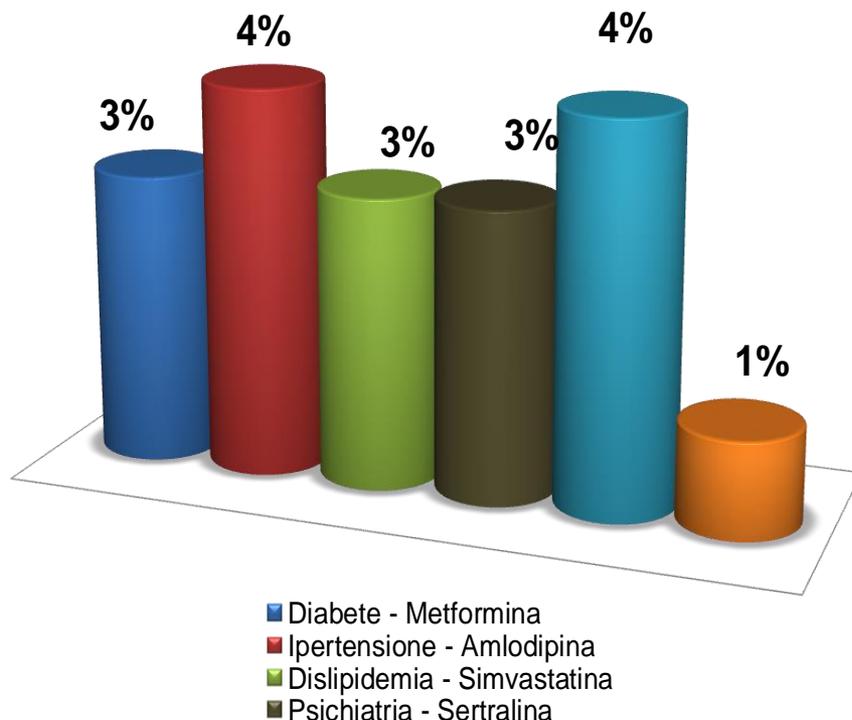


Questa differenza è stata stimata da un minimo di 9 giorni di persistenza in più per la coorte che assume il propafenone generico ad un massimo di 80 giorni in più per la coorte che assume la simvastatina generica

RISULTATI COMPLIANCE

Si è riscontrato che i pazienti che assumono il farmaco **generico** hanno una **compliance maggiore** rispetto ai pazienti che assumono il farmaco **branded**.

Tale superiorità è **statisticamente significativa** in quasi tutte le aree **terapeutiche** (eccezione della cardiologia e dell'osteoporosi, aree in cui il dato è comunque favorevole al generico).



I pazienti che assumono l'alendronato generico sono **l'1% più complianti** rispetto ai pazienti che assumono la **molecola branded**, in tutte le altre aree terapeutiche la **compliance** delle coorti di pazienti che assumono il **farmaco generico** rispetto al **farmaco branded** è superiore dal 3% al 4%.



Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy

Giorgio L. Colombo ^c, Enrico Agabiti-Rosei ^b, Alberto Margonato ^d, Claudio Mencacci ^e,
Carlo Maurizio Montecucco ^f, Roberto Trevisan ^g, Alberico L. Catapano ^{a,*}

^a *Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, and IRCCS Multimedica, Milan, Italy*

^b *Division of Medicine and Surgery, Spedali Civili, Brescia, Italy*

^c *Department of Drug Sciences, University of Pavia, Italy*

^d *Division of Cardiology, San Raffaele University Hospital, Milan, Italy*

^e *Department of Neuroscience, A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milan, Italy*

^f *Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico S Matteo, University of Pavia, Italy*

^g *Unit of Diabetology, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy*

Our results

indicate that both adherence and persistence decrease significantly with the increasing frequency of substitutions.

BMJ Open Therapy discontinuation or substitution in patients with cardiovascular disease, switching among different products of the same off-patent active substance: a 'real-world' retrospective cohort study

Luca Degli Esposti,¹ Diego Sangiorgi,¹ Stefano Buda,¹ Ezio Degli Esposti,¹ Francesco Scaglione²

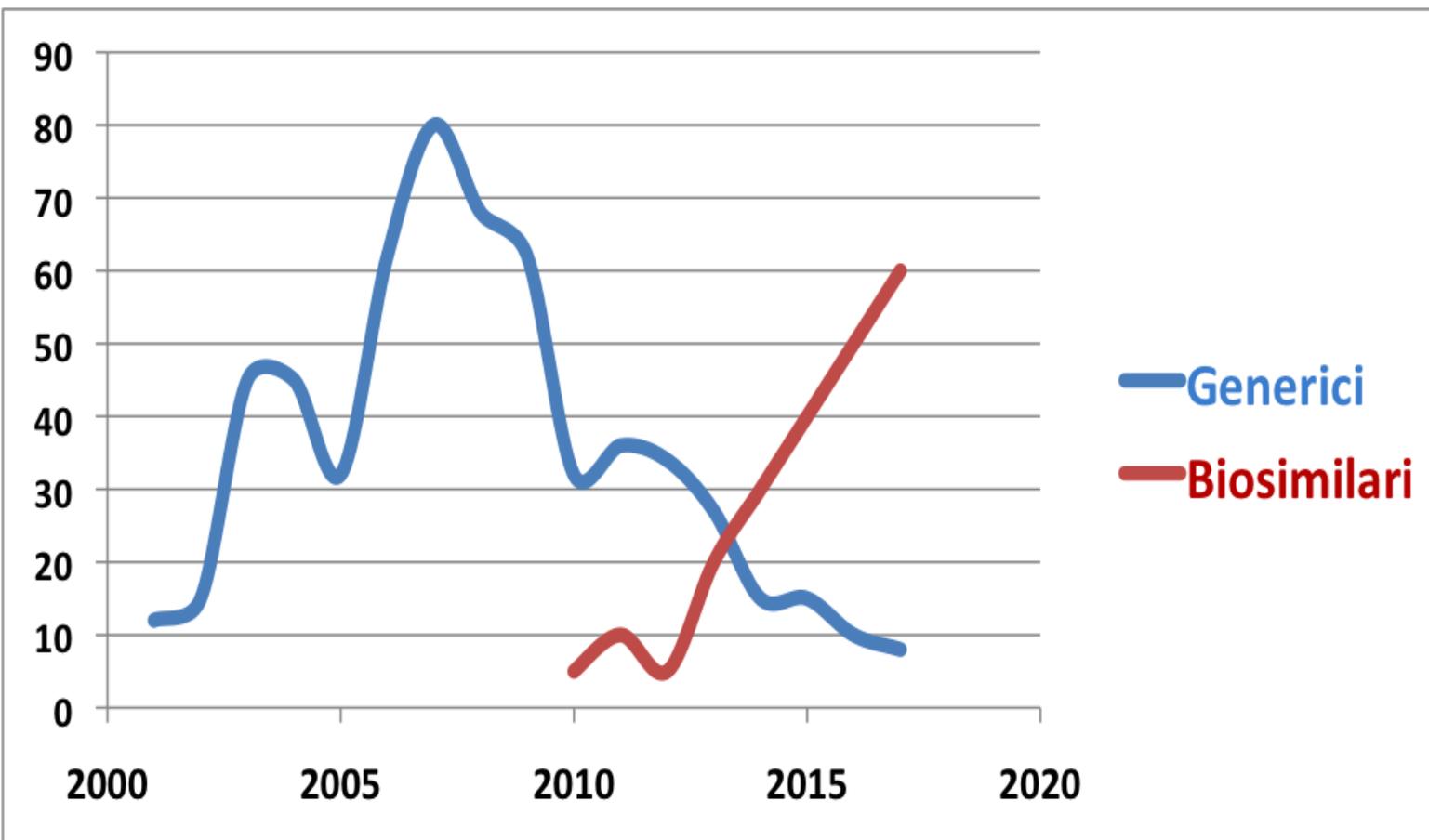
BMJ Open 2016;**6**:e012003. doi:10.1136/bmjopen-2016-012003

Setting: Analysis of data performed by integrating administrative databases that included approximately two million individuals who are assisted by the National Health System from three Local Health Units located in three different regions of Italy.

Table 3 Therapy discontinuation and substitution in switcher and non-switcher patients

	Simvastatin			Ramipril			Amlodipine		
	Switch			Switch			Switch		
	No	Yes	p Value	No	Yes	p Value	No	Yes	p Value
Total, N (%)	23 180 (61)	15 003 (39)		22 799 (71)	9312 (29)		26 823 (72)	10 644 (28)	
Therapy substitution or discontinuation									
Substitution, N (%)	2506 (10.8)	1726 (11.5)	0.037	1785 (7.8)	711 (7.6)	0.571	943 (3.5)	426 (4.0)	0.026
Discontinuation, N (%)	4826 (20.8)	3327 (22.2)	0.002	3885 (17.0)	1792 (19.2)	<0.001	6089 (22.7)	2618 (24.6)	<0.001

Conclusions: Switches among products of the same active substance are quite common in patients with cardiovascular disease. Our study suggests that switching may expose patients to a higher risk of therapy discontinuation or substitution.



Nel 2018 si chiude l'era della "genericazione" in quanto tutti i farmaci chimici hanno perso il brevetto : i risparmi indotti dai generici sono stati negli ultimi 15 anni l'elemento compensativo decisivo per la governance della farmaceutica territoriale; il tetto non è mai stato sfiorato e anzi si è ridotto dal 14% del 2007 al 11,35% del 2015.



Il farmaco biosimilare non è il “generico” del farmaco biologico, in quanto presenta delle peculiarità che non consentono la riproduzione di una molecola che possa essere considerata identica a tutti gli effetti. È su questa base che AIFA ha ribadito che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati come i farmaci equivalenti e ha deciso di non includere i biosimilari nelle liste di trasparenza, escludendone la sostituibilità automatica.

Farindustria condivide la posizione di AIFA che ha ribadito che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati come i farmaci equivalenti e ha deciso di non includere i biosimilari nelle liste di trasparenza, escludendone quindi la sostituibilità automatica.



Biosimilarità ed Equivalenza terapeutica

Il concetto di bioequivalenza non è applicabile ai farmaci biologici.

Un medicinale può essere considerato bioequivalente rispetto a un medicinale di riferimento solo se presenta la medesima composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica, e se il rapporto fra le rispettive biodisponibilità (misurato mediante i parametri farmacocinetici di $AUC_{(0-t)}$ e C_{max}) è compreso tra il $\pm 20\%$.

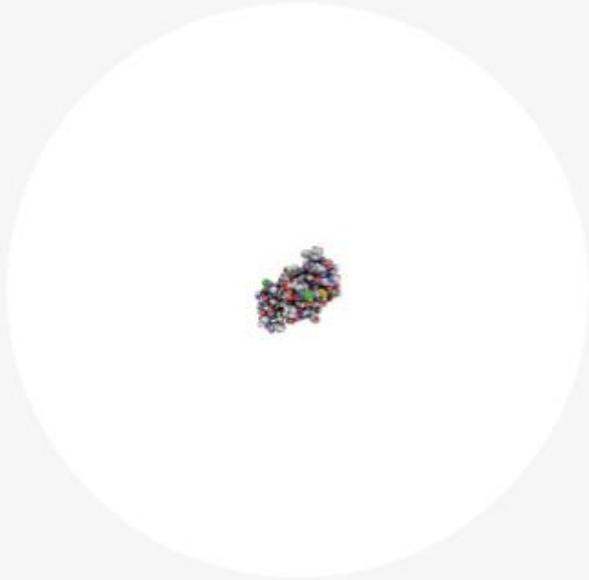
L'equivalenza decretata sulla base della sola comparazione dei parametri farmacocinetici è possibile solo tra due farmaci di sintesi chimica e di basso peso molecolare.

Biosimilars in the EU

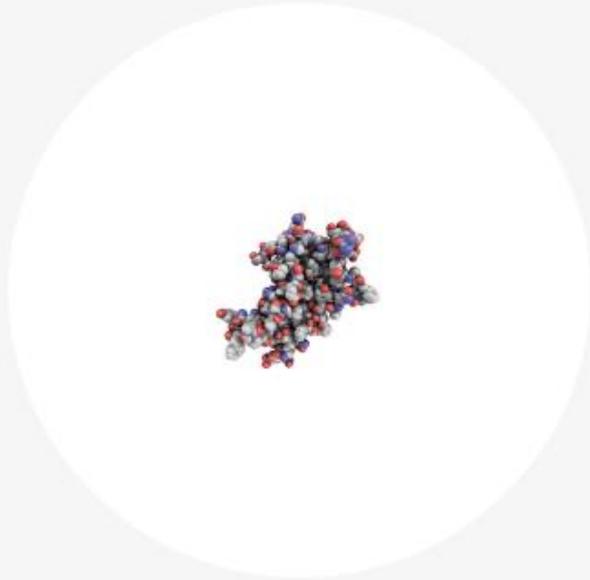
Information guide for healthcare professionals

Prepared jointly by the European Medicines Agency
and the European Commission

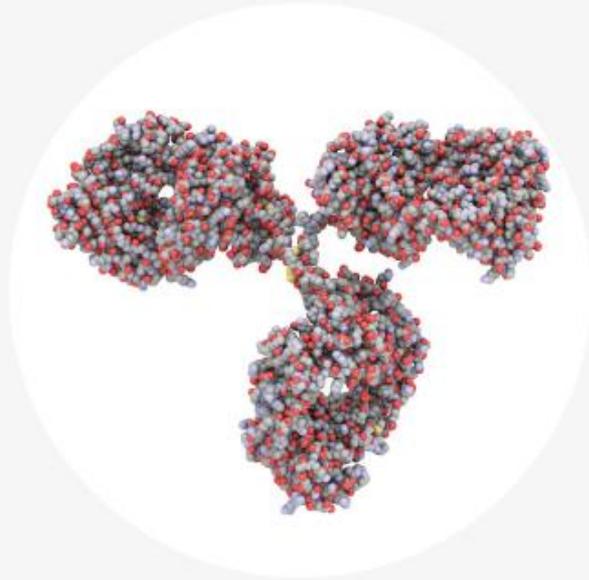
Figure 1. Examples of types of proteins in biological medicines approved in the EU



Insulin
5,808 daltons

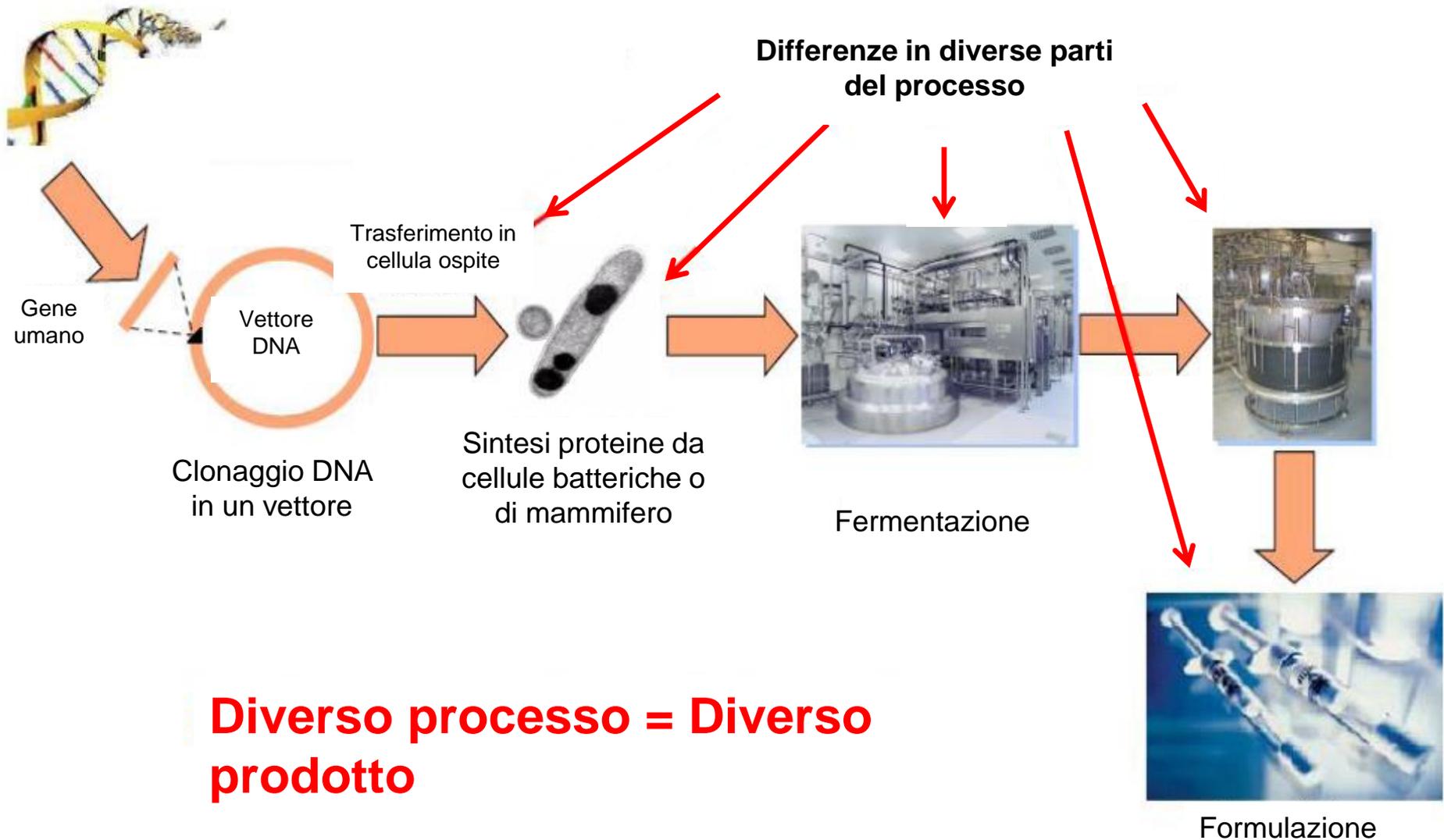


Growth hormone
22,000 daltons



Monoclonal antibody
150,000 daltons

Il processo produttivo di un farmaco biotecnologico è complesso



Farmaci di sintesi vs farmaci biologici

principali differenze

Generics and Biosimilars Initiative Journal 2012

Farmaci di sintesi	Farmaci biologici
<ul style="list-style-type: none">• Prodotti attraverso sintesi chimica	<ul style="list-style-type: none">• Prodotti da colture cellulari
<ul style="list-style-type: none">• Basso peso molecolare	<ul style="list-style-type: none">• Alto peso molecolare
<ul style="list-style-type: none">• Struttura ben definita	<ul style="list-style-type: none">• Struttura complessa e eterogenea
<ul style="list-style-type: none">• Attività indipendente dal processo di produzione	<ul style="list-style-type: none">• Attività fortemente dipendente dal processo di produzione
<ul style="list-style-type: none">• Caratterizzato nella sua totalità	<ul style="list-style-type: none">• Impossibile caratterizzarne completamente la composizione molecolare
<ul style="list-style-type: none">• Stabile	<ul style="list-style-type: none">• Non stabile
<ul style="list-style-type: none">• Non immunogenico	<ul style="list-style-type: none">• Immunogenico
<ul style="list-style-type: none">• Effetti multipli	<ul style="list-style-type: none">• Effetto specifico

Generic medicine	Biosimilar medicine
Usually produced by chemical synthesis	Obtained from a biological source
Generally possible to obtain exactly the same molecule	Possible to reproduce the molecule to a high degree of similarity due to unique biomanufacturing methods and natural biological variability
Mostly smaller molecules, easier to characterise	In general, larger, structurally more complex molecules, which require multiple technologies for their characterisation
Full data requirements on pharmaceutical quality	Full data requirements on pharmaceutical quality, plus additional quality studies comparing the structure and biological activity of the biosimilar with the reference medicine
Development based on demonstration of bioequivalence (i.e. that the generic and the reference medicine release the active substance into the body at the same rate and to the same extent under similar conditions)	Development based on demonstration of biosimilarity using comparability studies (comprehensive head-to-head comparison of the biosimilar with the reference medicine to show high similarity in chemical structure, biological function, efficacy, safety and immunogenicity)

Generic medicine

Clinical data requirements are mainly pharmacokinetic bioequivalence studies

All indications approved for the reference medicine can be granted based on demonstrated bioequivalence, without the need for further clinical data

Biosimilar medicine

In addition to comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic studies, safety and efficacy data may be required, particularly for more complex biological medicines

Efficacy and safety have to be justified in each indication. However, confirmatory clinical trials with the biosimilar are usually not needed in every indication that has been approved for the reference medicine. After demonstration of biosimilarity, extrapolation of data to other indications is possible if the scientific evidence available addresses all specific aspects of these indications

Generic medicine

Clinical data requirements are mainly pharmacokinetic bioequivalence studies

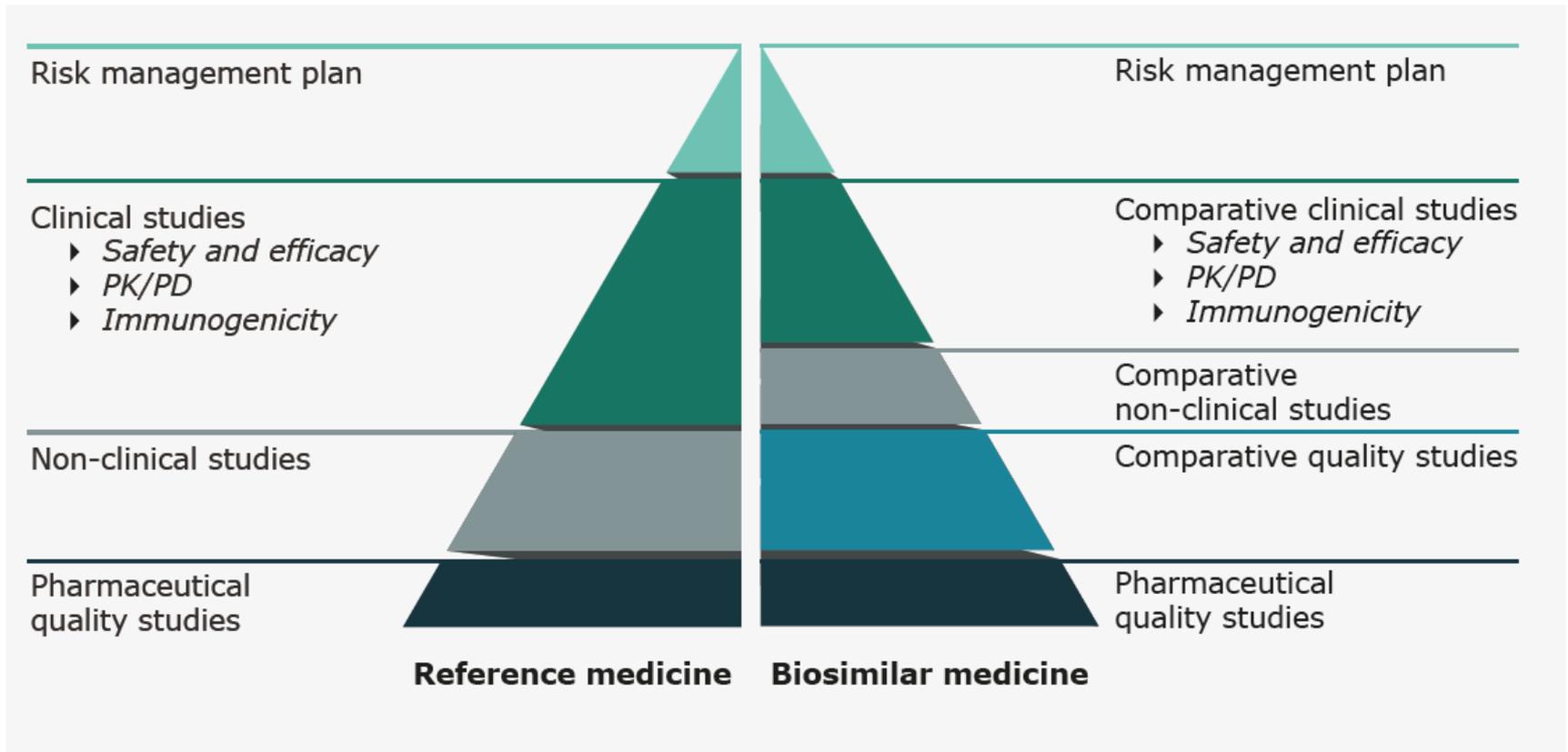
All indications approved for the reference medicine can be granted based on demonstrated bioequivalence, without the need for further clinical data

Biosimilar medicine

In addition to comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic studies, safety and efficacy data may be required, particularly for more complex biological medicines

Efficacy and safety have to be justified in each indication. However, confirmatory clinical trials with the biosimilar are usually not needed in every indication that has been approved for the reference medicine. After demonstration of biosimilarity, extrapolation of data to other indications is possible if the scientific evidence available addresses all specific aspects of these indications

Generic medicine	Biosimilar medicine
<p>Clinical data requirements are mainly pharmacokinetic bioequivalence studies</p>	<p>In addition to comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic studies, safety and efficacy data may be required, particularly for more complex biological medicines</p>
<p>All indications approved for the reference medicine can be granted based on demonstrated bioequivalence, without the need for further clinical data</p>	<p>Efficacy and safety have to be justified in each indication. However, confirmatory clinical trials with the biosimilar are usually not needed in every indication that has been approved for the reference medicine. After demonstration of biosimilarity, extrapolation of data to other indications is possible if the scientific evidence available addresses all specific aspects of these indications</p>



EMA and Member States' responsibilities

When EMA carries out the scientific review of a biosimilar, the evaluations do not include recommendations on whether the biosimilar is interchangeable with the reference medicine, and thus whether the reference medicine can be switched or substituted with the biosimilar.

The decision on whether to allow interchangeable use and substitution of the reference biological medicine and the biosimilar is taken at **national** level. Information on the scientific evaluation performed by EMA's scientific committees is available on EMA's website and could be used to support decisions.

Grazie