

# Biosimilari: farmacologia, aspetti normativi e regolatori

Gianluca Trifirò



Dpt. Scienze Biomediche, Odontoiatriche e Immagini  
Morfologiche e Funzionali, Università di Messina



Dpt. Medical Informatics, Erasmus Medical Center,  
Rotterdam (Netherlands)

# Conflitto di interesse

- Membro di Advisory Board sui biosimilari organizzati da Sandoz ed Hospira;
- In qualità di responsabile scientifico di un gruppo di ricerca di farmacoepidemiologia ho coordinato e sto coordinando studi osservazionali su farmaci biologici e biosimilari finanziati da diverse aziende farmaceutiche (es. Amgen, Novartis, Daiichi Sankyo);
- Coordinatore scientifico del Master «Farmacovigilanza, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia: valutazioni tramite real world data» che è finanziato da diverse aziende farmaceutiche produttrici di farmaci biologici e biosimilari.



# Agenda

- ❖ In che contesto ci troviamo?
- ❖ Farmaci biologici e biosimilari: definizioni e principi di farmacologia
- ❖ Normative, aspetti regolatori ed impatto su utilizzo di biosimilari in real world setting
- ❖ Intercambiabilità tra farmaci biosimilari ed originator



# In che contesto ci troviamo?

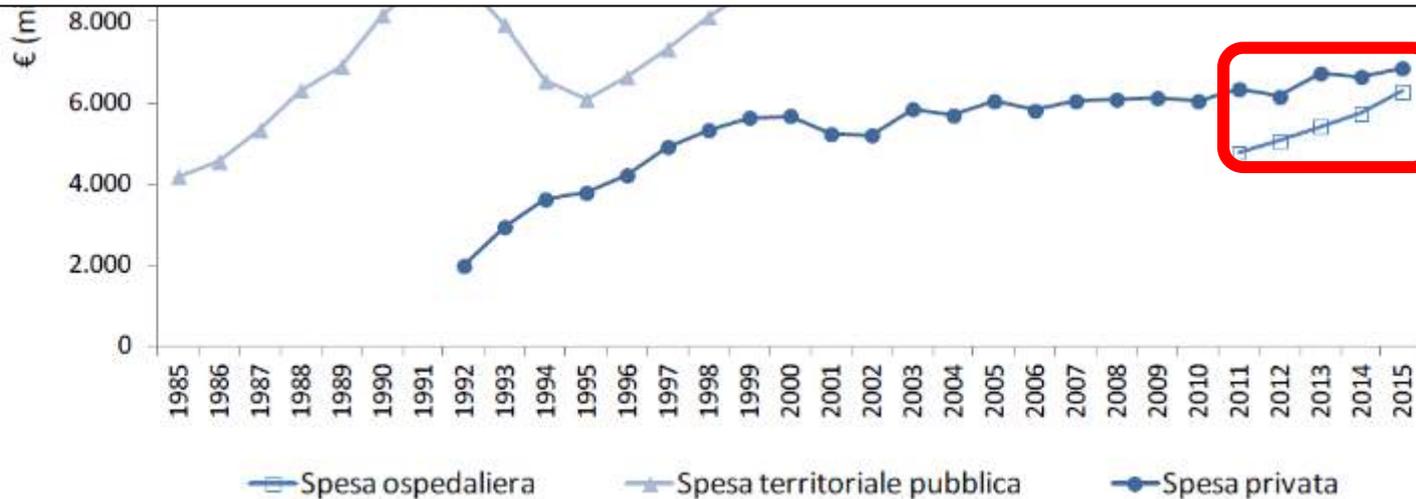


# Spesa farmaceutica negli anni 1985-2015

**LA STAMPA** 26/04/2016

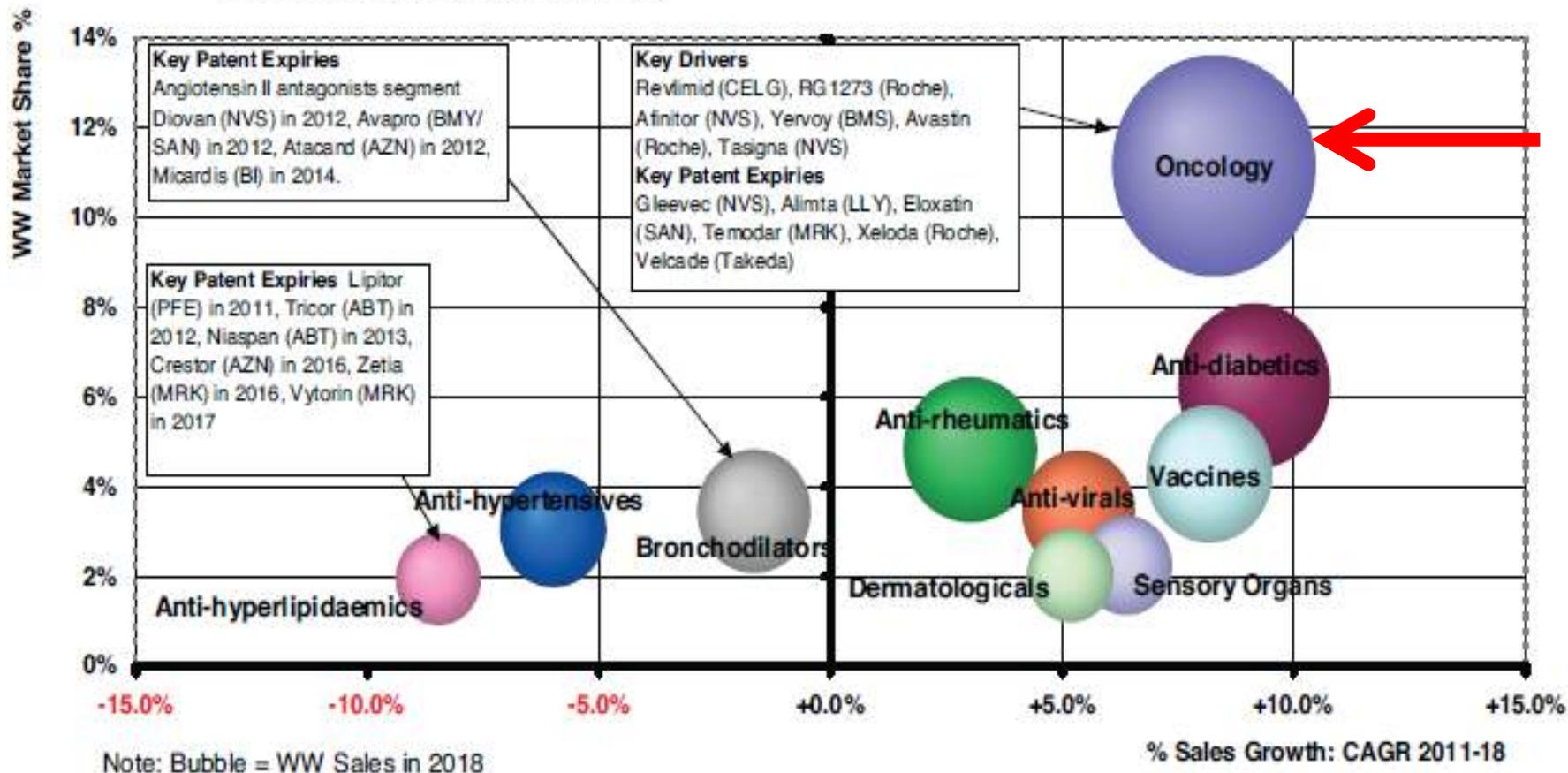
## L'aspettativa di vita degli Italiani? In calo per la prima volta nella storia

Dal rapporto Osservasalute nel 2015 il trend per gli uomini è stato 80,1 anni e 84,7 per le donne



# Evoluzione della Terapia Farmacologica: 2011 - 2018

Analysis on Top 10 Therapy Areas in 2018, Market Share & Sales Growth (2011-18)  
 Source: EvaluatePharma® (29 MAY 2012)



**L'innovazione offre nuove opzioni terapeutiche ma ad alto impatto economico**



# Impatto dei generici sulla spesa farmaceutica ed il volume d'uso in Italia (anno 2015)

ATC I livello	Spesa (Ass. convenzionata e strutture sanitarie pubbliche)		Consumo -DDD (Ass. convenzionata e strutture sanitarie pubbliche)	
	% Brevetto scaduto per categoria terapeutica	% Generico per area terapeutica	% Brevetto scaduto per categoria terapeutica	% Generico per area terapeutica
A	46,2%	16,3%	70,6%	23,9%
B	7,3%	2,0%	61,0%	10,4%
C	56,0%	14,4%	83,2%	28,5%
D			8,8%	1,5%
G			61,1%	20,4%
H			69,5%	2,6%
J			77,0%	20,9%
L	3,9%	0,9%	43,1%	21,8%
M	41,3%	9,5%	67,1%	21,9%
N	15,8%	5,1%	59,2%	27,1%
P	5,5%	1,1%	7,4%	3,6%
R	11,8%	1,9%	34,0%	7,1%
S	12,9%	2,1%	38,7%	10,4%
V	1,9%	0,3%	7,9%	1,2%

**Negli USA il 90% delle prescrizioni di farmaci riguardano i generici**



# 34 Biosimilari sono stati approvati da EMA ad oggi

INN	Biosimilar	Developing company	Approved
Somatropin	Omnitrope®	Sandoz	Apr-06
Epoetin $\alpha$	Binocrit® / Epoetin Alfa Hexal®	Sandoz (Hexal)	Aug-07
	Abseamed®	Medice	Aug-07
Epoetin $\zeta$	Retacrit®	Hospira	Dec-07
	Silapo®	Stada	Dec-07
Filgrastim	Ratiograstim®	Ratiopharm	Sep-08
	Tevagrastim®	Teva	Sep-08
	Biograstim®	CT Arzneimittel	Sep-08
	Zarzio® / Filgrastim Hexal®	Sandoz (Hexal)	Feb-09
	Nivestim™	Hospira	Jun-10
	Grastofil®	Apotex	Oct-13
	Accofil®	Accord	Sep-14
Infliximab	Inflectra®	Hospira	Sep-13
	Remsima™	Celltrion	Sep-13
	Flixabi®	Samsung Bioepis	May-16
Follitropin $\alpha$	Ovaleap®	Teva	Sep-13
	Bemfola®	Finox Biotech	Mar-14
Insulin glargine	Abasaglar® (formerly Abasria)	Eli Lilly / Boehringer Ingelheim	Sep-14
Etanercept	Benepali®	Samsung Bioepis	Jan-16



# Top 30 molecules accounting for drug expenditure in Italian hospitals

	Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc%	Cum%
1	Sofosbuvir	J	A	1.258.960.429	19,4%	19,4%
2	Fattore VIII	B	A	200.578.540	3,1%	22,5%
3	Adalimumab	L	H	186.071.453	2,9%	25,4%
4	Daclatasvir	J	A	159.832.738	2,5%	27,8%
5	Ritonavir/Ombitasvir/ Paritaprevir	J	A	150.592.760	2,3%	30,2%
6	Etanercept	L	H	143.492.783	2,2%	32,4%
7	Lenalidomide	L	H	135.542.864	2,1%	34,5%
8	Imatinib Mesilato	L	A	124.984.810	1,9%	36,4%
9	Fingolimod	L	A	82.248.058	1,3%	37,7%
10	Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil	J	H	74.008.370	1,1%	38,8%
11	Abiraterone Acetato	L	H	72.581.700	1,1%	39,9%
12	Interferone Beta 1A Ricombinante	L	A/C	70.481.908	1,1%	41,0%
13	Rivaroxaban	B	A	69.693.916	1,1%	42,1%
14	Insulina Glargine	A	A	67.961.702	1,0%	43,1%
15	Bosentan	C	A/H	62.906.439	1,0%	44,1%
16	Somatropina	H	A	62.722.046	1,0%	45,1%
17	Entecavir	J	A/C	58.921.801	0,9%	46,0%
18	Apixaban	B	A	58.027.262	0,9%	46,9%
19	Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil/Rilpivirina	J	A/H/C	55.033.937	0,8%	47,7%
20	Everolimus	L	A/H/C	54.976.737	0,8%	48,6%
21	Dimetilfumarato	N	A	54.195.830	0,8%	49,4%
22	Dabigatran Etexilato	B	A	53.089.524	0,8%	50,2%
23	Golimumab	L	H	50.012.910	0,8%	51,0%
24	Darunavir	J	H	49.956.815	0,8%	51,8%
25	Darbepoetina Alfa	B	A	49.912.462	0,8%	52,5%
26	Epoetina Alfa	B	A/H	49.017.217	0,8%	53,3%
27	Abacavir Solfato/Lamivudina	J	H	47.973.205	0,7%	54,0%
28	Deferasirox.	V	A	46.398.307	0,7%	54,7%
29	Nilotinib	L	H	45.981.111	0,7%	55,4%
30	Dasatinib	L	H	45.630.050	0,7%	56,2%
	<b>Totale Italia</b>			<b>6.485.511.858</b>	<b>100,0%</b>	

OsMed 2016 (Jan-Sep)

# The next wave of biosimilars include trastuzumab, rituximab, adalimumab and bevacizumab in Europe

## Europe: Recent biosimilar filings

Originator Name (molecule name)	Therapeutic area	Total pending EMA applications	Originator protection expiry	European revenue 2016 (Bn €)
Enbrel (etanercept)	Autoimmune	+ 1	Aug-15	€2.0 Bn
Lantus (insulin glargine)	Diabetes	+ 1	May-15	€1.1 Bn
Herceptin (trastuzumab)	Oncology	3	Jul-14	€1.8 Bn
Mabthera (rituximab)	Oncology	+ 2	Feb-13	€1.7 Bn
Avastin (Bevacizumab)	Oncology	2	Jan-22	€1.8 Bn
Humira (adalimumab)	Autoimmune	4	Apr-18	€3.4 Bn
Neulasta (pegfilgrastim)	Oncology	3	Aug-17	€0.5Bn



# Farmaci biologici e biosimilari

## Definizioni e principi di farmacologia



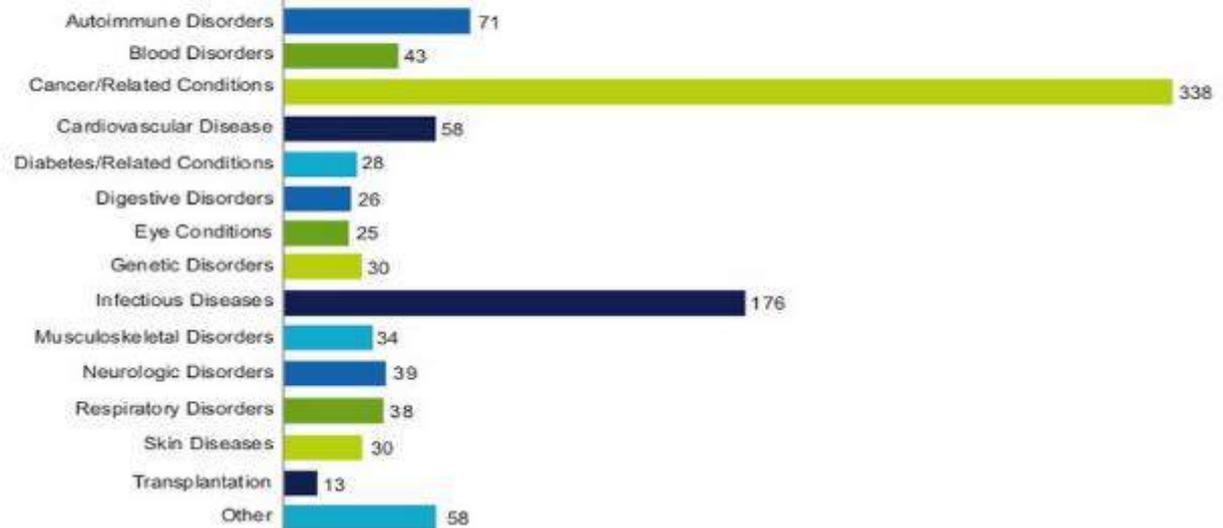
# Farmaci biologici

**Biologici:** prodotti o derivati da organismi viventi

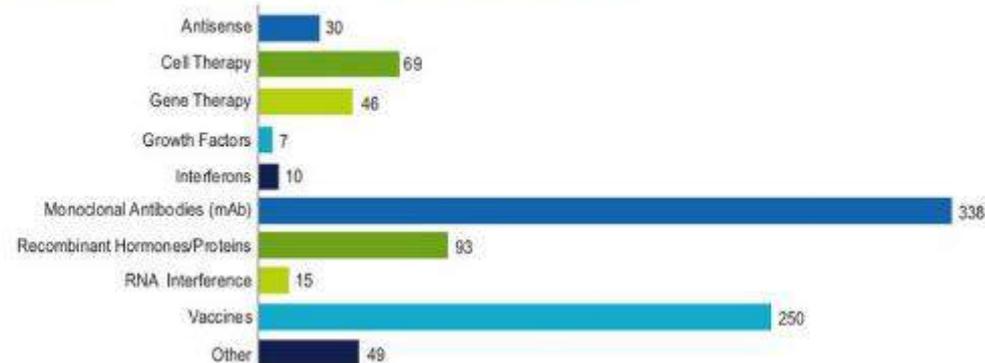
**Biotecnologia:** tecnologia per la manipolazione degli organismi viventi finalizzata alla produzione di specifiche proteine, quali ormoni ed anticorpi monoclonali

## Biologic Medicines in Development—by Therapeutic Category

Some medicines are listed in more than one category

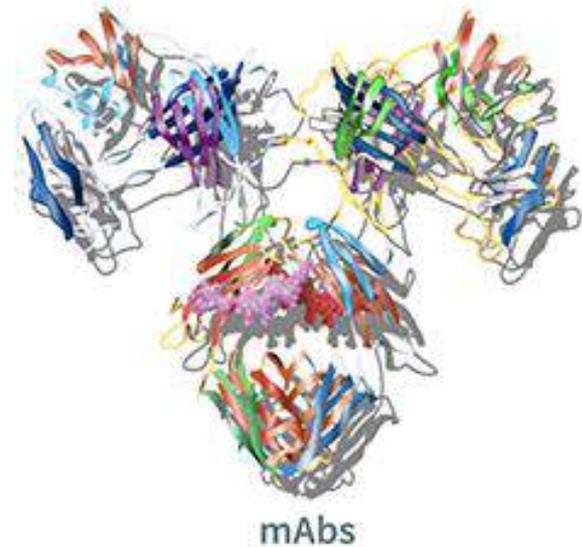
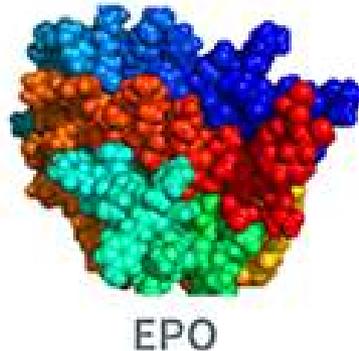
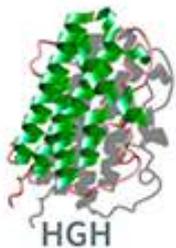


## Biologic Medicines in Development—by Product Category



# Simple and Complex Biologics

- Simple biologics can be synthesized or made from living cells
- Complex biologics are produced in living cells



MOLECULAR MASS





## Higher development costs for biologics & biosimilars

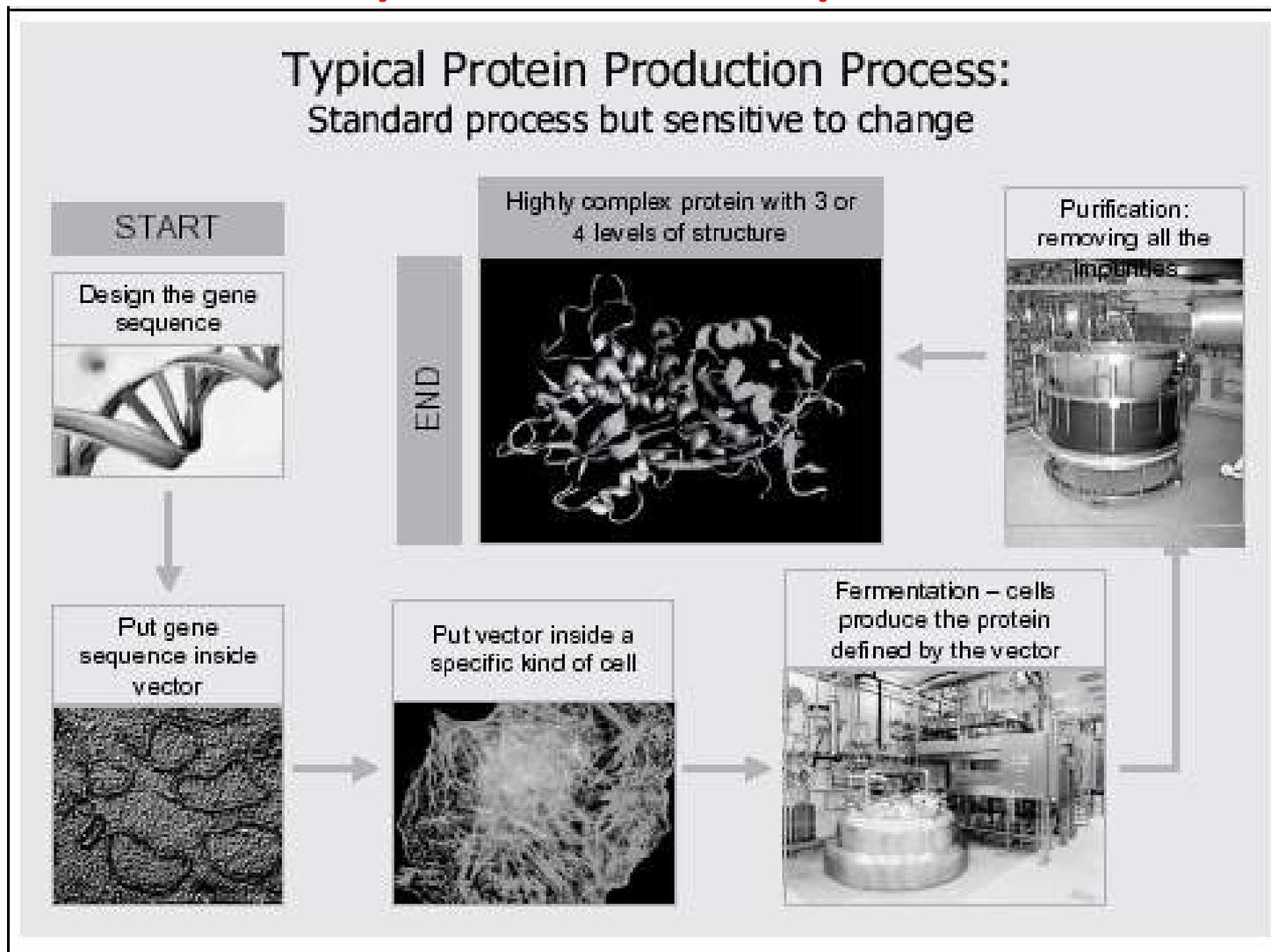
	<u>Generic</u>	<u>Biosimilar</u>	<u>Original Biologic</u>
Development Costs	\$1-5 Mil	\$100-200 Mil	Up to \$800 Mil
Development Time	3-5 years	5-8 years	Up to 12 years
Discount over reference product	80-90%	~ 20-30% or more	-

Source: Deloitte Winning with Biosimilars 2015



# “One process, one product”

## Typical Protein Production Process: Standard process but sensitive to change

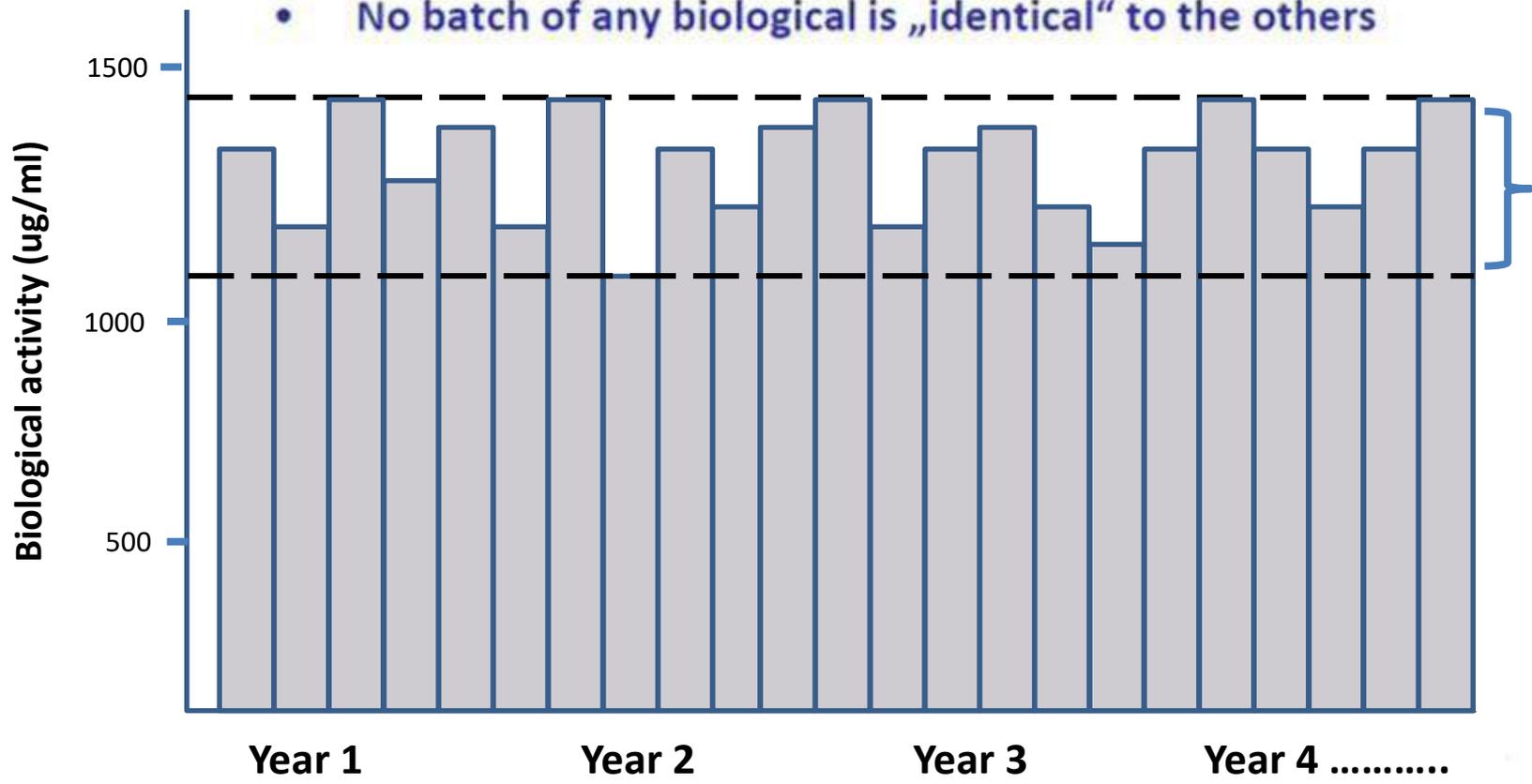


Quanto frequenti e clinicamente rilevanti i cambiamenti nel processo di produzione?



# I farmaci biologici sono simili ma non identici!

- „Non-identity“ is a normal principle in biotechnology.
- No batch of any biological is „identical“ to the others



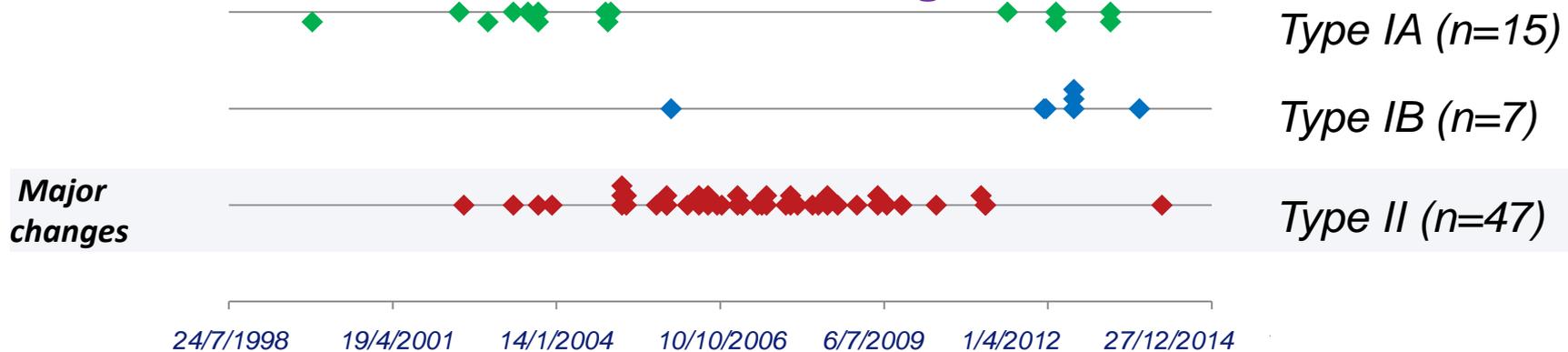
Acceptable Variation for the company, for EMA, for FDA

Disclaimer: Hypothetic mAb production



# Cambiamenti del processo di produzione di Remicade (infliximab) dopo la sua commercializzazione

I cambi di produzione sono un un processo normale per tutti i farmaci biologici!



*Comparability exercises validated that these major (Type II) manufacturing changes did not impact the quality, safety and efficacy of the drug.*

## Type IA Variation

- Minimal or no impact on the quality, safety, or efficacy of the medicinal product concerned
- Notification procedure

## Type IB Variation

- Variation which is neither Type IA nor Type II
- Notification procedure

## Type II Variation

- A significant impact on the quality, safety, or efficacy of a medicinal product
- Prior approval procedure



# Normative, aspetti regolatori ed impatto su uso di biosimilari in real world setting





# COMPARABILITY EXERCISE



AIFA. Position Paper sui Farmaci Biosimilari (2013). Disponibile online:

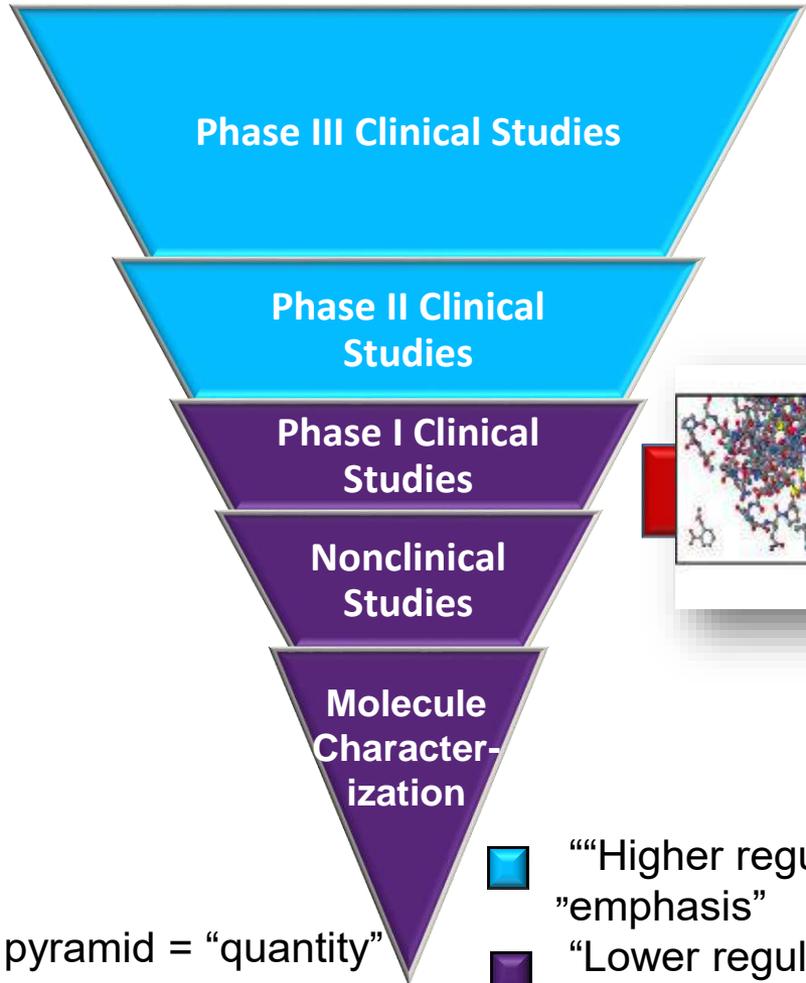
[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA\\_POSITION\\_PAPER\\_FARMACI\\_BIOSIMILARI.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf);

AIFA. Approfondimento su: farmaci biotecnologici e biosimilari. BIF XV N.3 2008; 128-9

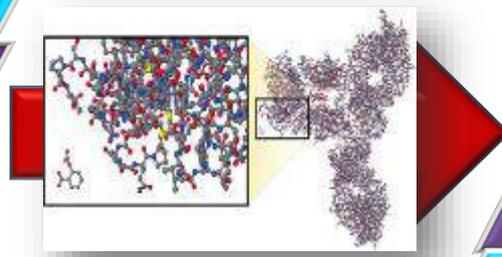
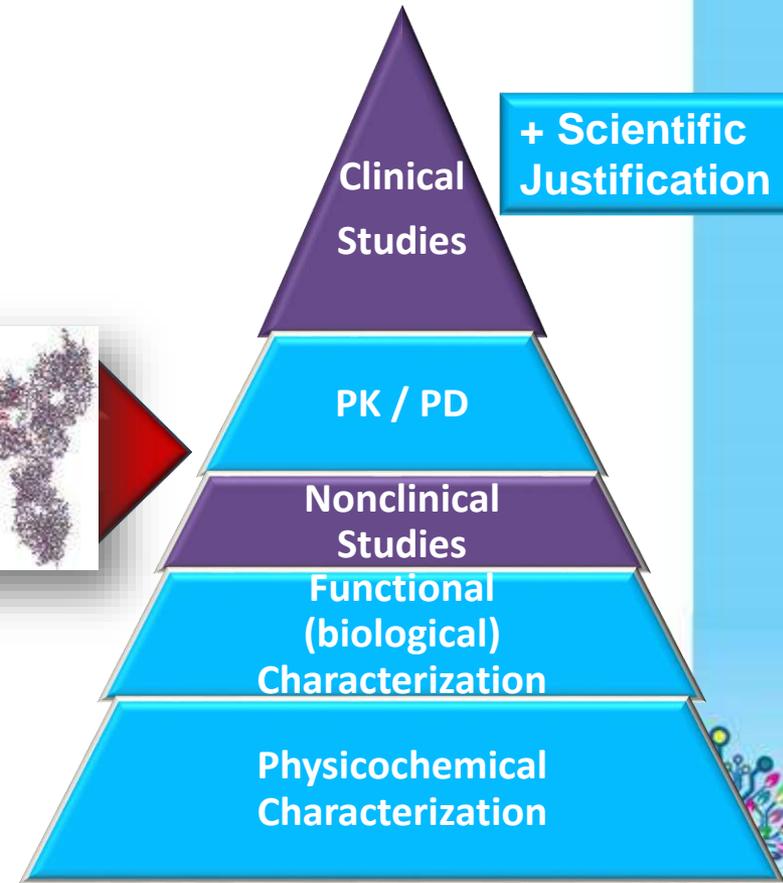


# Biosimilars “inverted pyramid”

Originator Biologic



Biosimilar



-  “Higher regulatory emphasis”
-  “Lower regulatory emphasis”

Size of pyramid = “quantity” of effort



# POSIZIONI DEGLI ENTI REGOLATORI IN MATERIA DI FARMACI BIOSIMILARI



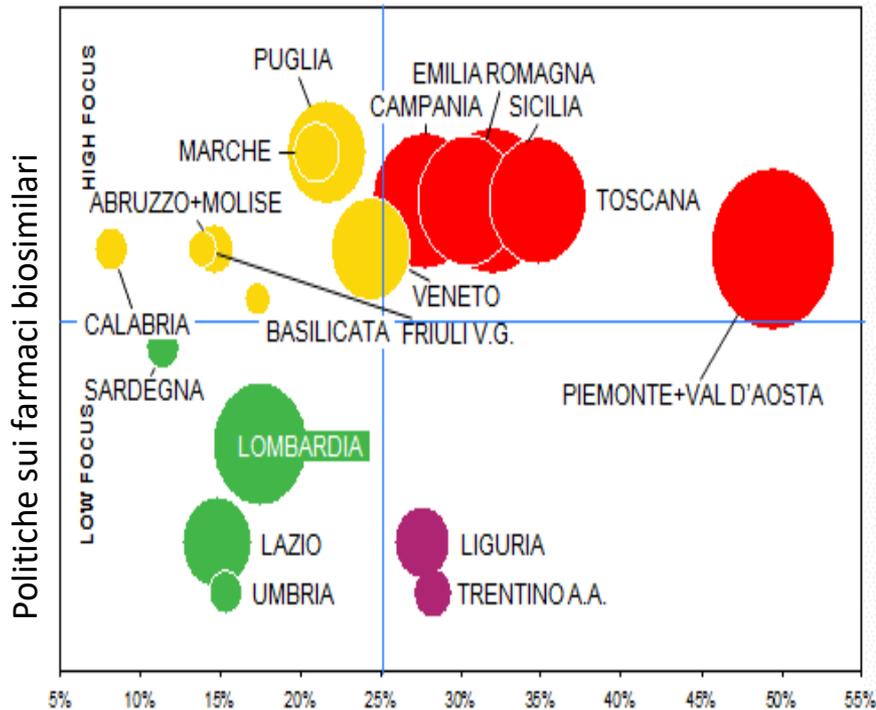
POSITION PAPER 2013 / CONCEPT PAPER 2016 / DETERMINA AIFA N. 458 2016

Oltre a ridefinire i concetti di farmaco biologico e biosimilare, l'AIFA è molto chiara riguardo l'aspetto della “**non automatica sostituibilità**” confermando la centralità del medico prescrittore nella scelta tra biologico originatore e corrispondenti biosimilari.



# NORMATIVA REGIONALE SUI BIOSIMILARI IN ITALIA

Regolamentazione e penetrazione dei biosimilari differiscono nelle Regioni italiane



## Livello di propensione al biosimilare

<b>Alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regolamentazioni precoci e politiche altamente focalizzate</li> <li>Alta penetrazione di biosimilari</li> </ul>
<b>Medio-Alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regolamento tardivo e politiche poco focalizzate</li> <li>Alti livelli di penetrazione dei biosimilari</li> </ul>
<b>Medio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regolazioni precoci e politiche altamente focalizzate</li> <li>Basso livello di penetrazione dei biosimilari</li> </ul>
<b>Basso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regolamento tardivo</li> <li>Basso livello di penetrazione dei biosimilari</li> </ul>



## D.A. n. 540/14

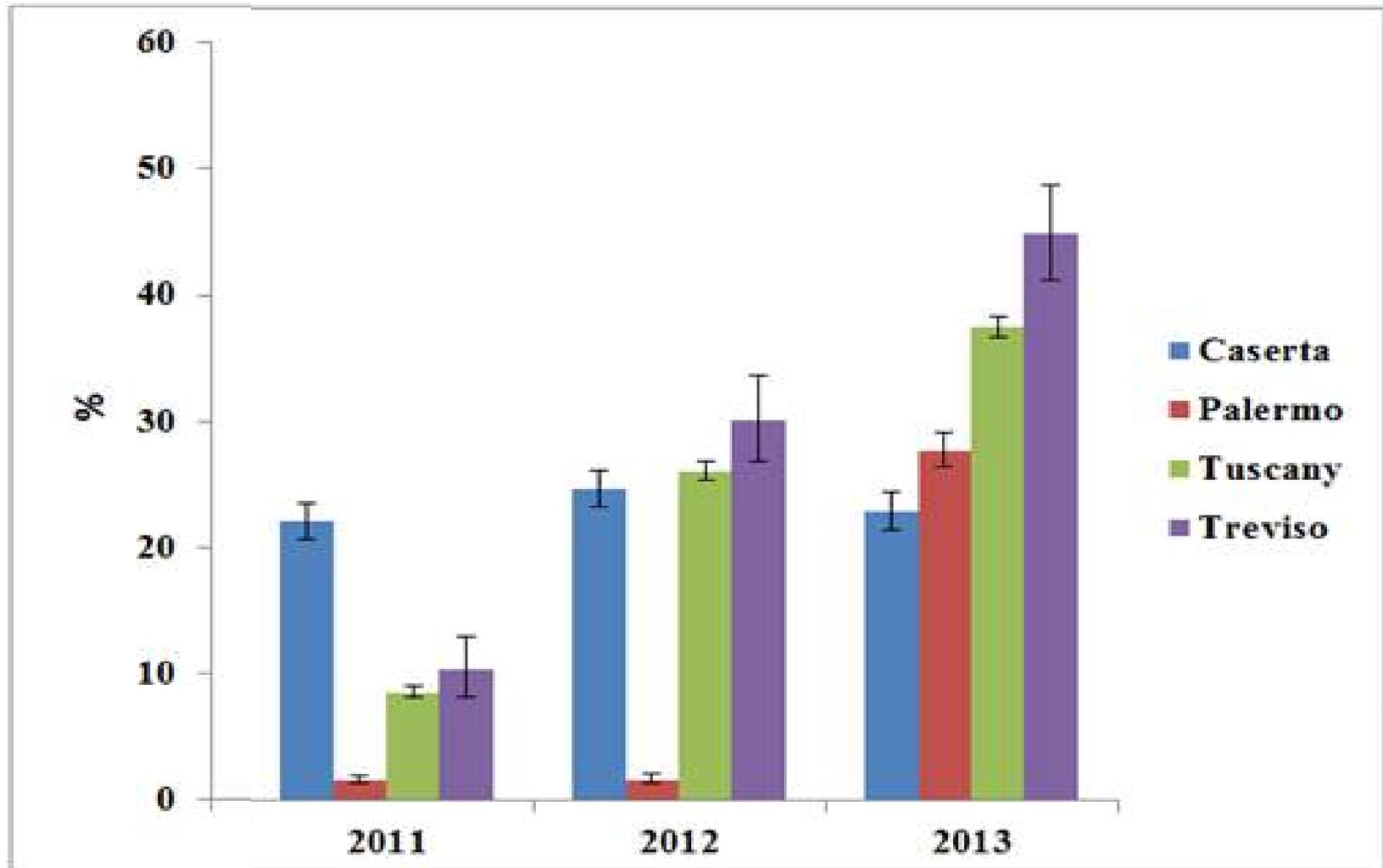
### Misure volte a promuovere l'utilizzo dei farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia

- Il **farmaco di riferimento o biosimilare**, a minor costo, deve essere utilizzato come prima scelta nel paziente *naive*, cioè mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato *washout*, salvo diverso giudizio clinico;
- in caso di documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali, va garantito il ricorso ad altro farmaco biosimilare o di riferimento;
- Qualora il medico non ritenga di poter utilizzare il biologico di riferimento o biosimilare a minor costo è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a produrre le motivazioni della scelta;



# Uptake of biosimilar ESAs in different Italian Regions over time

% biosimilar on total epoetin users



Ingrasciotta Y et al. How Much Are Biosimilars Used in Clinical Practice? A Retrospective Italian Population-Based Study of Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Years 2009-2013. *BioDrugs*. 2015, Aug;29(4):275-84



# Siamo sicuri che i biosimilari sono sicuri?

- ❖ Gli **studi pubblicati** finora sulla maggior parte delle indicazioni non hanno mai suggerito una **non-sovrapposibilità tra biosimilare e originator**;
- ❖ Sono stati eseguiti e, talvolta pubblicati, i **Post Authorization Safety Study (PASS)** obbligatori ed altre valutazioni di FV obbligatorie senza che l'EMA ritenesse opportuno intervenire per modificare le condizioni di commercializzazione dei singoli biosimilari;
- ❖ Sono stati sottomessi ed esaminati da parte dell'EMA diversi **PSURs** e non sono emerse criticità tali da far ravvisare all'EMA motivi per ritornare sulla sua posizione di sovrapposibilità;
- ❖ I **biosimilari** possono essere considerati a tutti gli effetti **equivalenti terapeutici** dei **prodotti di riferimento** anche da un punto di vista clinico.



## *Position paper SIF sui biosimilari*

# Comunicazione su andamento segnalazioni di sospette ADR da medicinali equivalenti e biosimilari (17/09/2014)

*Agenzia Italiana del Farmaco*

AIFA

## Comunicazione su andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da medicinali equivalenti e biosimilari

Da un'analisi effettuata sui dati registrati, nel primo semestre del 2014, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), è emerso uno sproporzionato aumento del numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse per alcuni principi attivi per i quali è scaduto il brevetto e quindi esistono i medicinali equivalenti e biosimilari.

Nella quasi totalità dei casi si tratta di segnalazioni che contengono reazioni avverse non gravi ed attese ad esempio disturbi gastrointestinali o reazioni allergiche lievi.

L'aumento di queste segnalazioni può essere ricollegato a vari fattori tra i quali una maggiore consapevolezza e sensibilità degli operatori sanitari verso l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse, come anche l'attivazione di progetti di farmacovigilanza e specifiche disposizioni regionali che possono influenzare il fenomeno.

La maggior parte di queste segnalazioni proviene da medici che non avevano mai segnalato una reazione avversa prima del 2014 e da Regioni in cui sono stati stipulati accordi attraverso i quali sostanzialmente il farmacista è autorizzato a non sostituire il prodotto originator con l'equivalente o biosimilare a patto che il paziente sia intollerante a quest'ultimo e che ciò sia dimostrato dall'inserimento nella RNF dell'apposita scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa.

Si fa presente che qualsiasi dato contenuto nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dopo pochi giorni viene trasmesso alla banca dati europea Eudravigilance a cui accedono tutte le Agenzia regolatorie europee.

Si invitano, pertanto, tutti gli operatori sanitari ad una segnalazione responsabile focalizzata non soltanto su alcune specifiche tipologie di medicinali.



# Intercambiabilità tra biosimilari ed originator

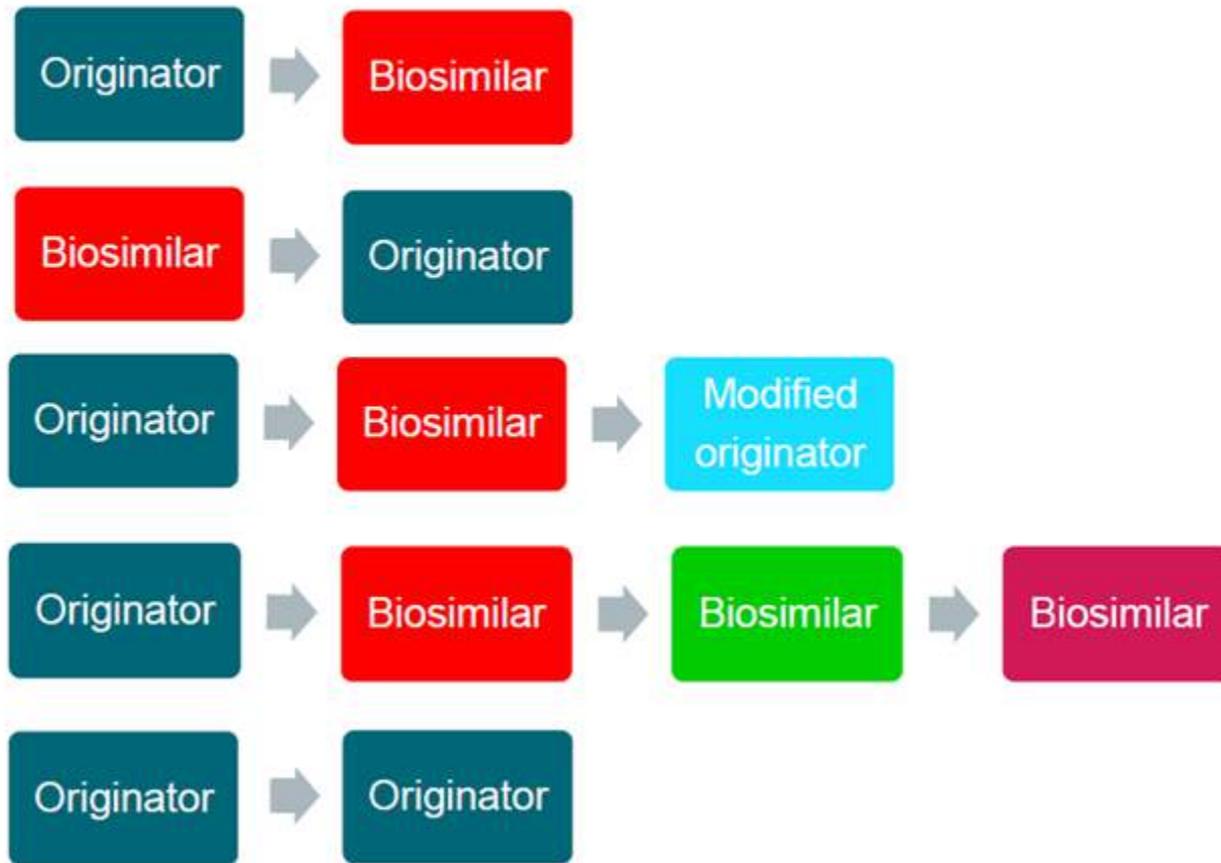


# Definizioni

- ❖ **Intercambiabilità**: possibilità di sostituire **un farmaco con un altro farmaco** da cui ci si attende lo stesso **effetto clinic** (es. sostituire originator con biosimilare o viceversa);
- ❖ **Switch**: azione decisa **dal medico prescrittore** in cui si sostituisce un farmaco con un altro farmaco per lo **stesso obiettivo terapeutico**;
- ❖ **Sostituzione automatica**: dispensazione di un farmaco invece di un altro equivalente ed intercambiabile **a livello di farmacia senza consultare il medico prescrittore**.



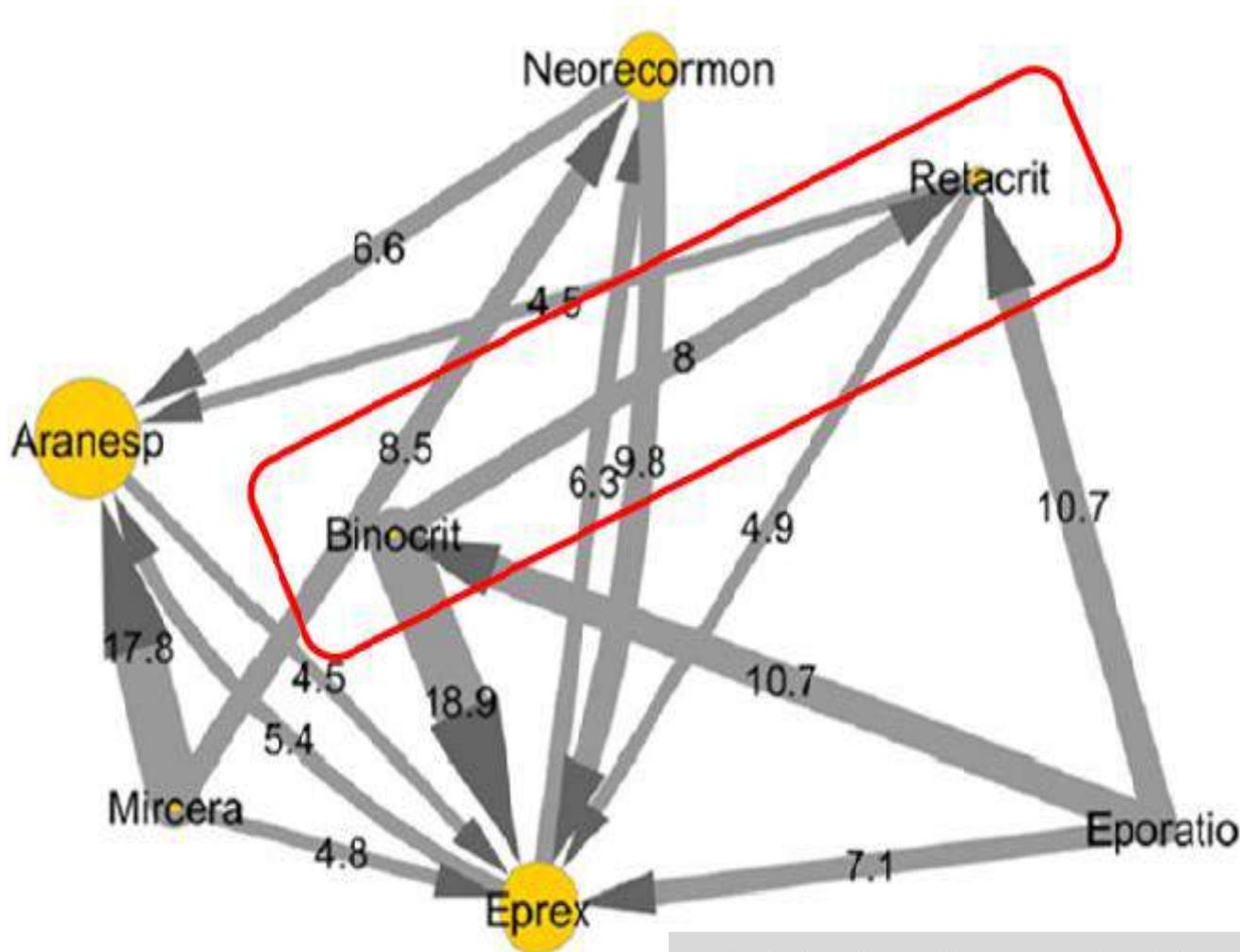
# Lo switch tra biologici e biosimilari sarà un fenomeno sempre più complesso!



*Adapted by presentation from S. Madsen (Norway Drug Agency) – 15th Medicines for Europe conference on Biosimilars - London 23-24/3/17*



# Switch tra differenti epoetine durante il primo anno di terapia in 5 Regioni Italiane, anni 2009-2014



**20% degli utilizzatori incidenti di epoetine  
switchava verso un'altra epoetina nel  
corso del primo anno di terapia**



Cronaca

Politica

**Economia**

Regioni +

Mondo

Cultura

Tecnologia

Sport

PRIMOPIANO • BORSA • FINANZA PERSONALE • PROFESSIONI • REAL ESTATE • PMI • AMBIENTE

ANSA.it › Economia › **Business Wire - Notizie**

COMUNICATO STAMPA - Responsabilità editoriale di Business Wire

## Celltrion Healthcare: NOR-SWITCH, lo studio indipendente del governo norvegese, sostiene il passaggio al biosimilare infliximab dal farmaco originale

I dati presentati all'edizione 2016 della UEG Week confermano che il passaggio al biosimilare infliximab non è inferiore al trattamento continuativo con il prodotto originale e che il risparmio sui costi può migliorare l'accesso da parte dei pazienti

**Business Wire** 19 ottobre 2016 09:22

[https://www.ansa.it/sito/notizie/economia/business\\_wire/news/2016-10-19\\_119963409.htm](https://www.ansa.it/sito/notizie/economia/business_wire/news/2016-10-19_119963409.htm)



# EXPERT OPINION

1. Introduction
2. Safety databases
3. Current knowledge on switching
4. Discussion
5. Expert opinion

## The safety of switching between therapeutic proteins

Hans C Ebbers, Michael Muenzberg & Huub Schellekens<sup>†</sup>

<sup>†</sup>Utrecht University, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Department of Pharmaceutics, TB Utrecht, The Netherlands

*“Non abbiamo trovato alcuna evidenza sia dai trial clinici che dalla sorveglianza postmarketing che switchare tra differenti biologici/biosimilari fosse associato ad un aumento di rischio di reazioni avverse.”*

...t years has switching to ... may lead to ... of switching. ... related to ... thropoietins ... from clinical

trials, pharmacovigilance databases and an overview of the literature on the frequency of switching between these products. The review covers both switching between innovator products within the same product class and switching to and from biosimilars.

**Expert opinion:** Data on the frequency of switching in clinical practice is scarce, but it seems most frequent for erythropoietins. We have found no evidence from clinical trial data or post marketing surveillance data that switching to and from different biopharmaceuticals leads to safety concerns.





Indagine civica

## Survey di 816 medici Italiani

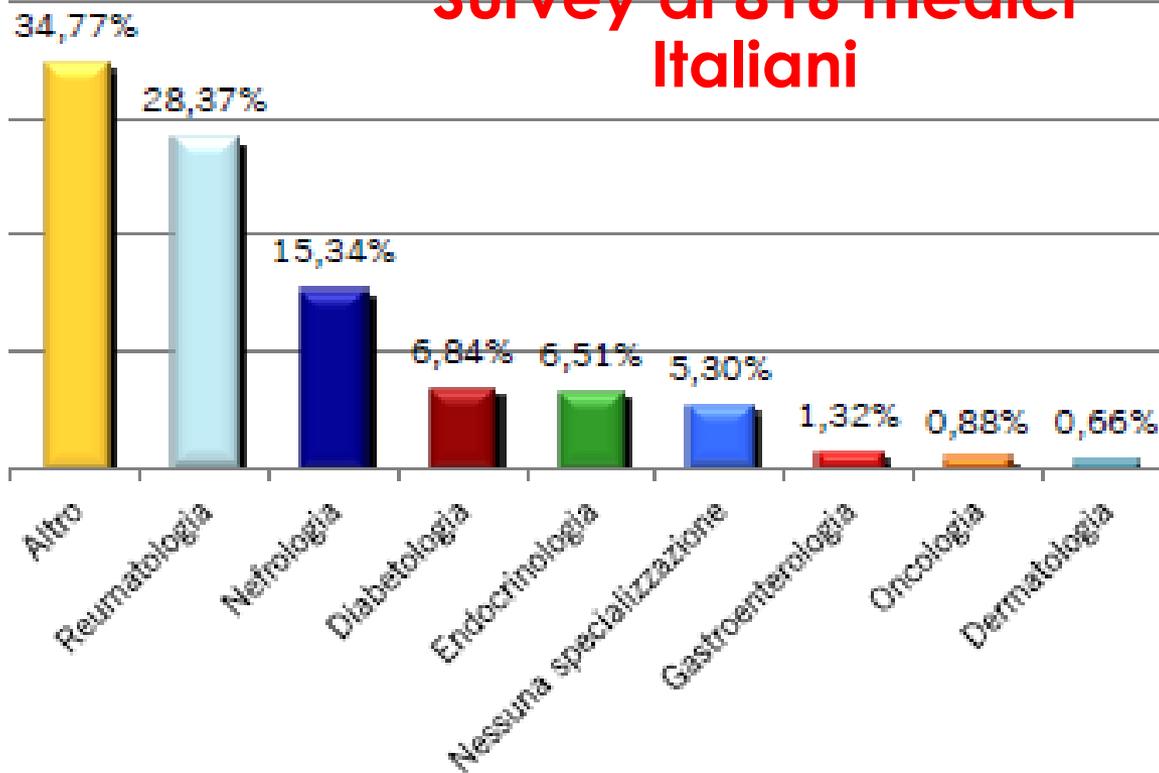
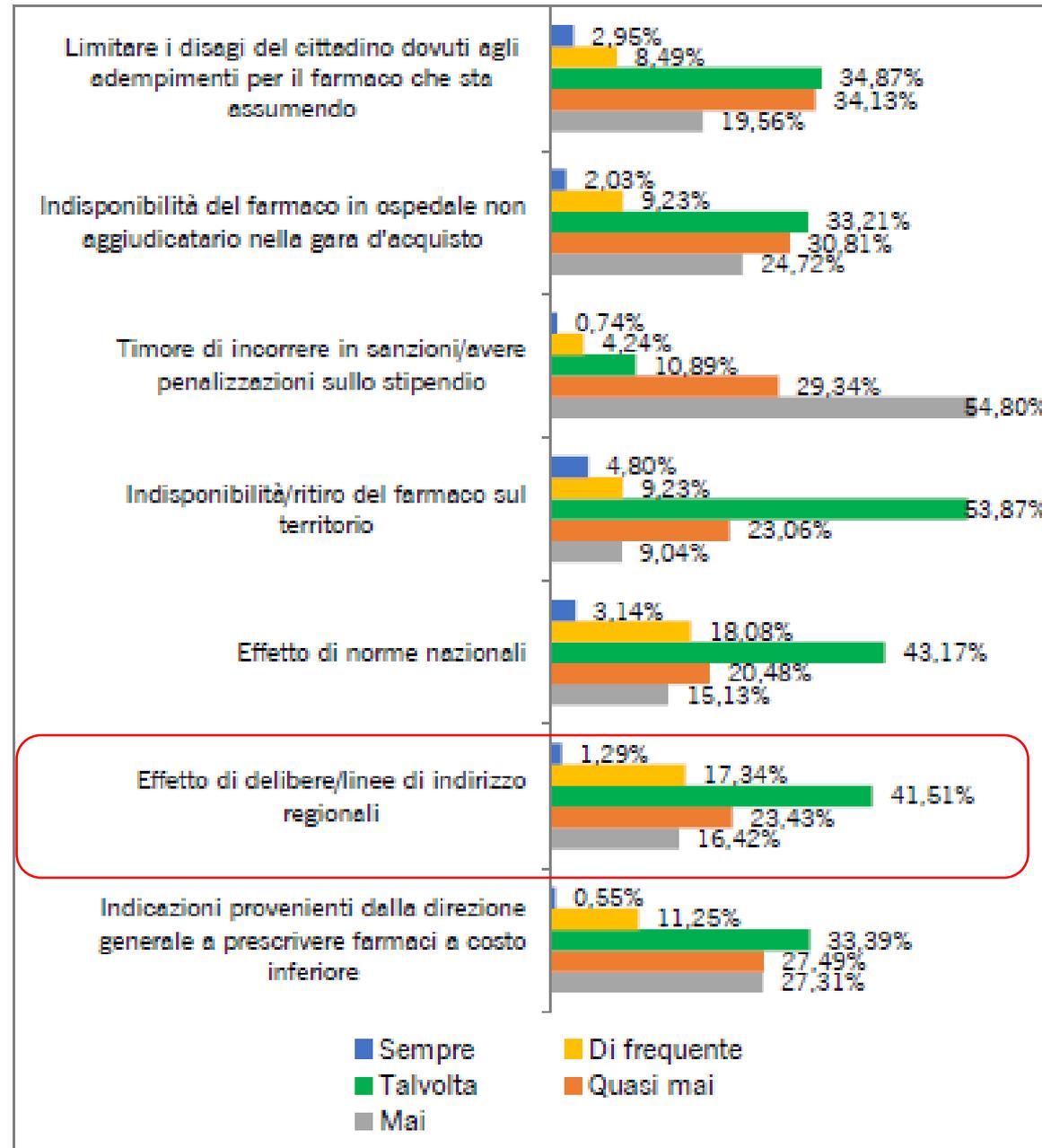


FIG. 23 - NELLA SUA ESPERIENZA, LE POTREBBE ESSERE CAPITATO DI CAMBIARE/SOSTITUIRE LA TERAPIA A UN PAZIENTE. PER QUALI MOTIVI ORGANIZZATIVI/AMMINISTRATIVI?

FIG.  
TER.  
AVR.  
INDI



**Per un utilizzo consapevole e responsabile dei biosimilari informazione e formazione operatori sanitari è molto più importante di sanzioni, premialità e decreti!**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH



European  
Commission

## Biosimilars in the EU

Information guide for healthcare professionals

As healthcare professionals are at the forefront of patients' care, it is vital that they have access to reliable information on these medicines: what they are and what scientific principles support their clinical development, approval and safety monitoring. This guide has therefore been prepared with the important objective of providing healthcare professionals with reference information on both the science and regulation underpinning the use of biosimilars.



# Riflessioni conclusive

- ❖ Per rendere **sostenibile l'innovazione terapeutica** devono essere adottate molteplici strategie tra cui **utilizzo farmaci biologici a più basso costo**;
- ❖ **Migliorare informazione** su biosimilari ad operatori sanitari e pazienti!
- ❖ **Reti e banche dati sanitarie anche di medicina generale** sono strumento fondamentale per il **monitoraggio** profilo beneficio-rischio ed **appropriatezza uso** dei farmaci biologici/biosimilari tramite **real world data**;
- ❖ **Operatori sanitari, decisori e pazienti** devono contribuire insieme alla generazione della **Real World Evidence sui biosimilari**.



**#3F**

& real world data

Registra:

 [www.facebook.com/master3F](http://www.facebook.com/master3F)

 [www.twitter.com/3FUnicm](http://www.twitter.com/3FUnicm)

 [www.linkedin.com/company/MasterRealWorldData](http://www.linkedin.com/company/MasterRealWorldData)

## 2<sup>a</sup> edizione Master di II livello



### Farmacovigilanza, farmacoepidemiologia e farmacoeconomia: valutazioni tramite utilizzo di real world data

*Direttore Scientifico: Prof. Dario Maimone Ansaldo Tatti (Università degli Studi di Messina)*

**Memberi del Comitato Tecnico Scientifico (CTS):**

Prof. Gianluca Trifiro (Vicedirettore), Prof.ssa Daniela Baglieri, Prof. Edoardo Otranto (Università di Messina), Prof. Achille P. Caputi,  
Dott. Giuseppe Traversa (Istituto Superiore di Sanità), Prof.ssa Stefania Bocchi (Università Cattolica di Roma)

**A.A. 2017 - 2018**

**INIZIO LEZIONI: NOVEMBRE 2017**

**1.500 ore con stage formativo**

**80 CFU**



# Grazie per l'attenzione

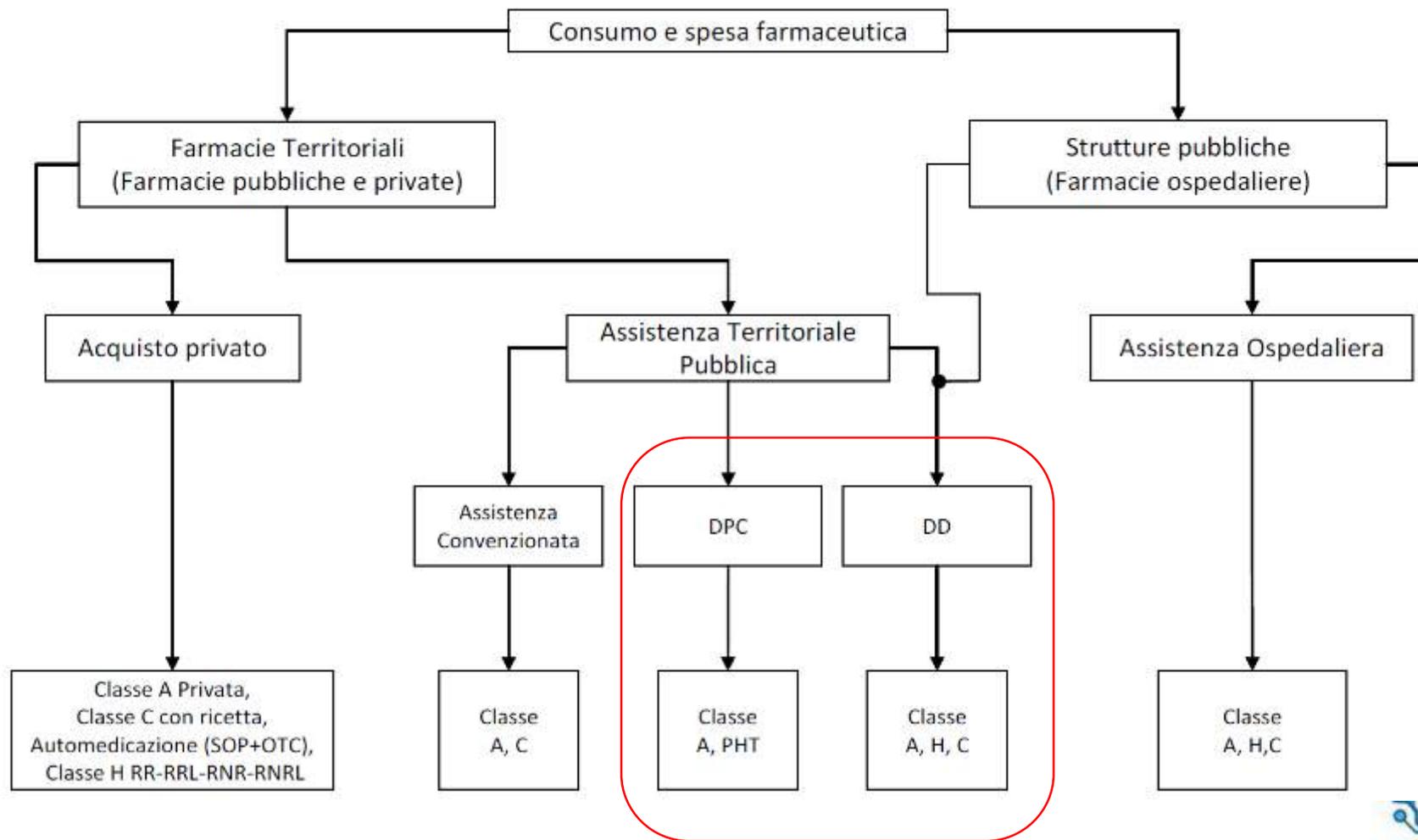
**“La mente umana è come un paracadute.  
Funziona solo se è aperta”. Paul Jansen**

**Gianluca Trifirò**

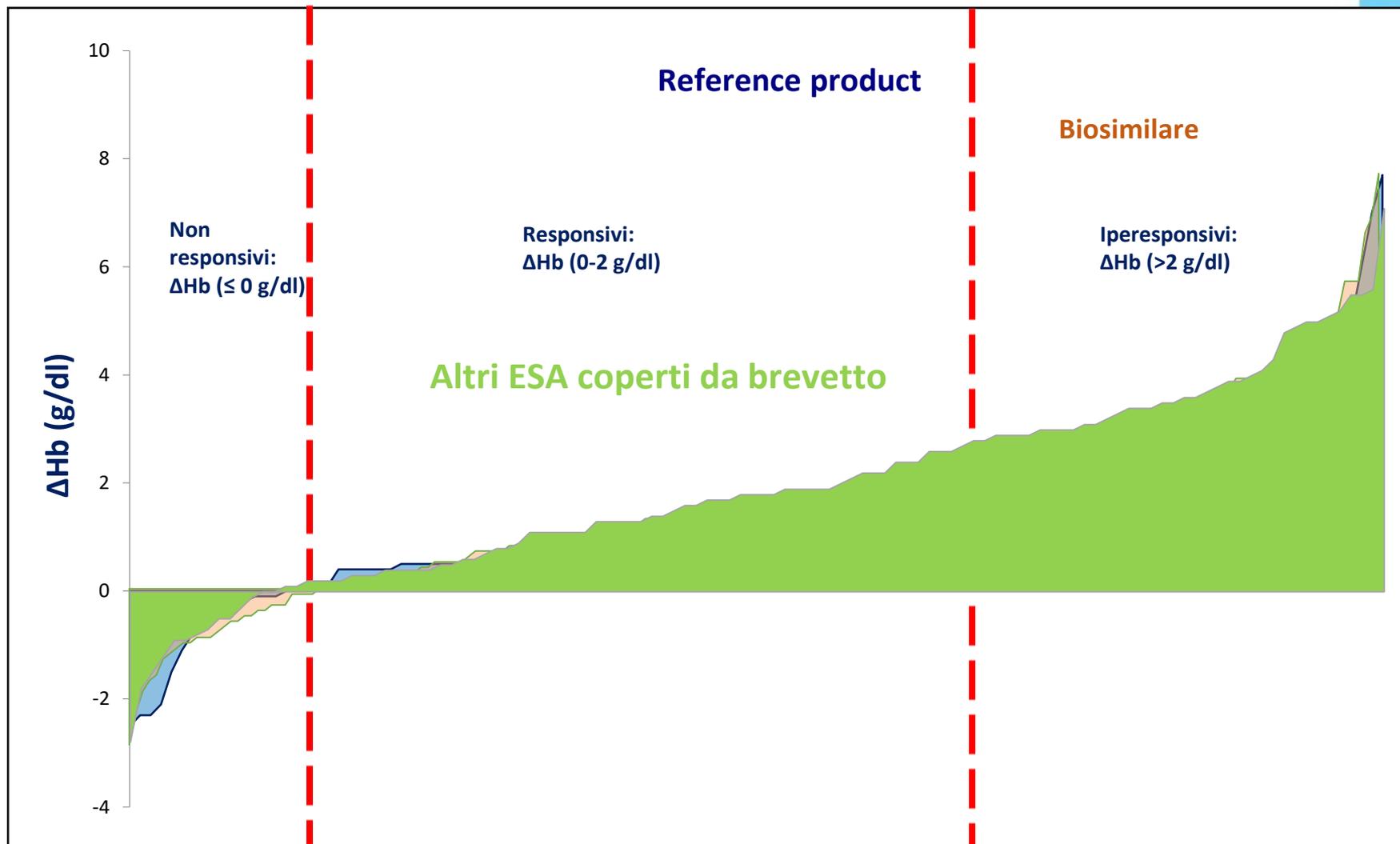
trifirog@unime.it

g.trifiro@erasmusmc.nl

# Traceability of biologicals and biosimilars in Italy



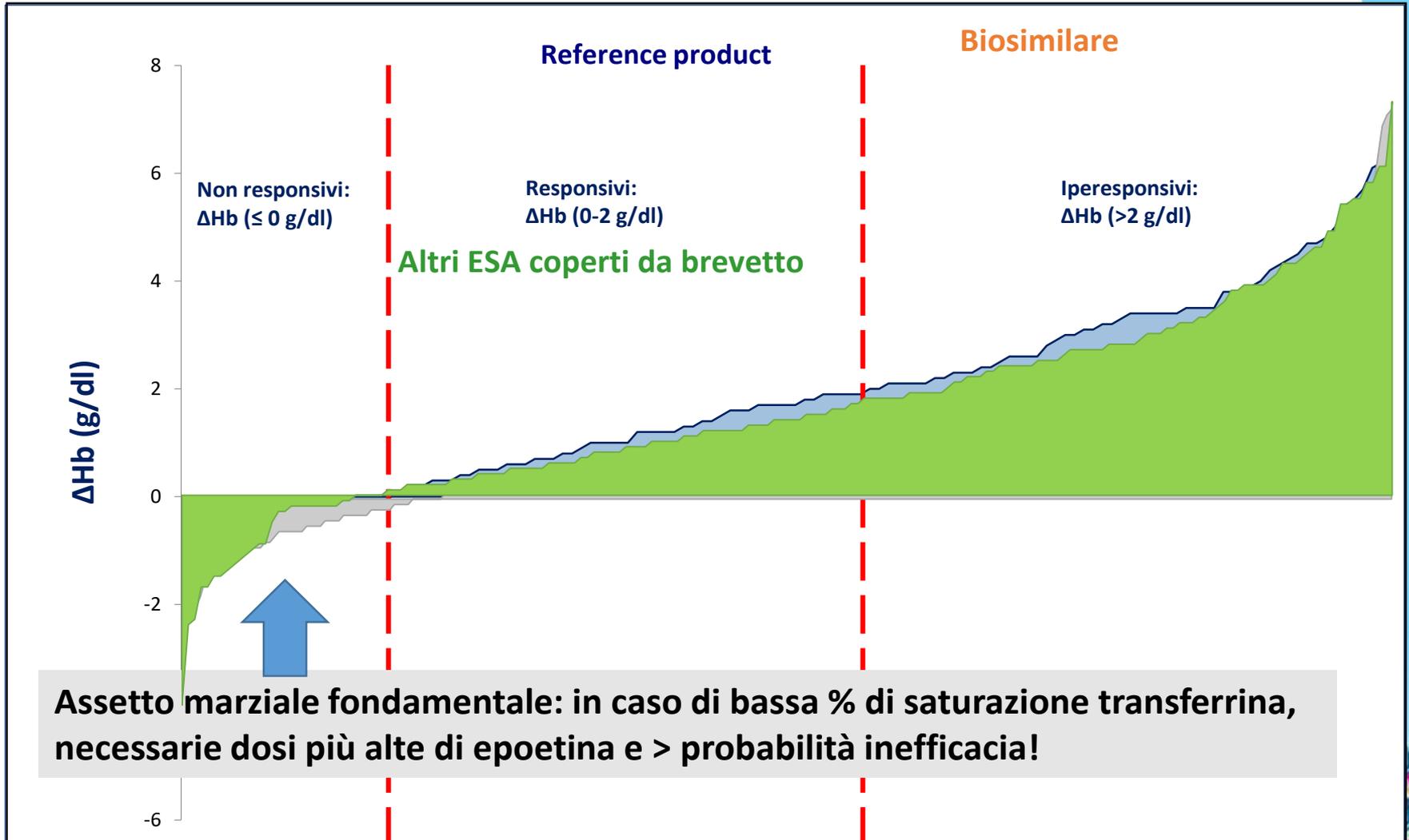
# Responsività a terapia con biosimilari, reference product ed altri epoetine coperte da brevetto nei pazienti con cancro



Risultati confermati nelle analisi aggiustate per potenziali fattori di confondimento

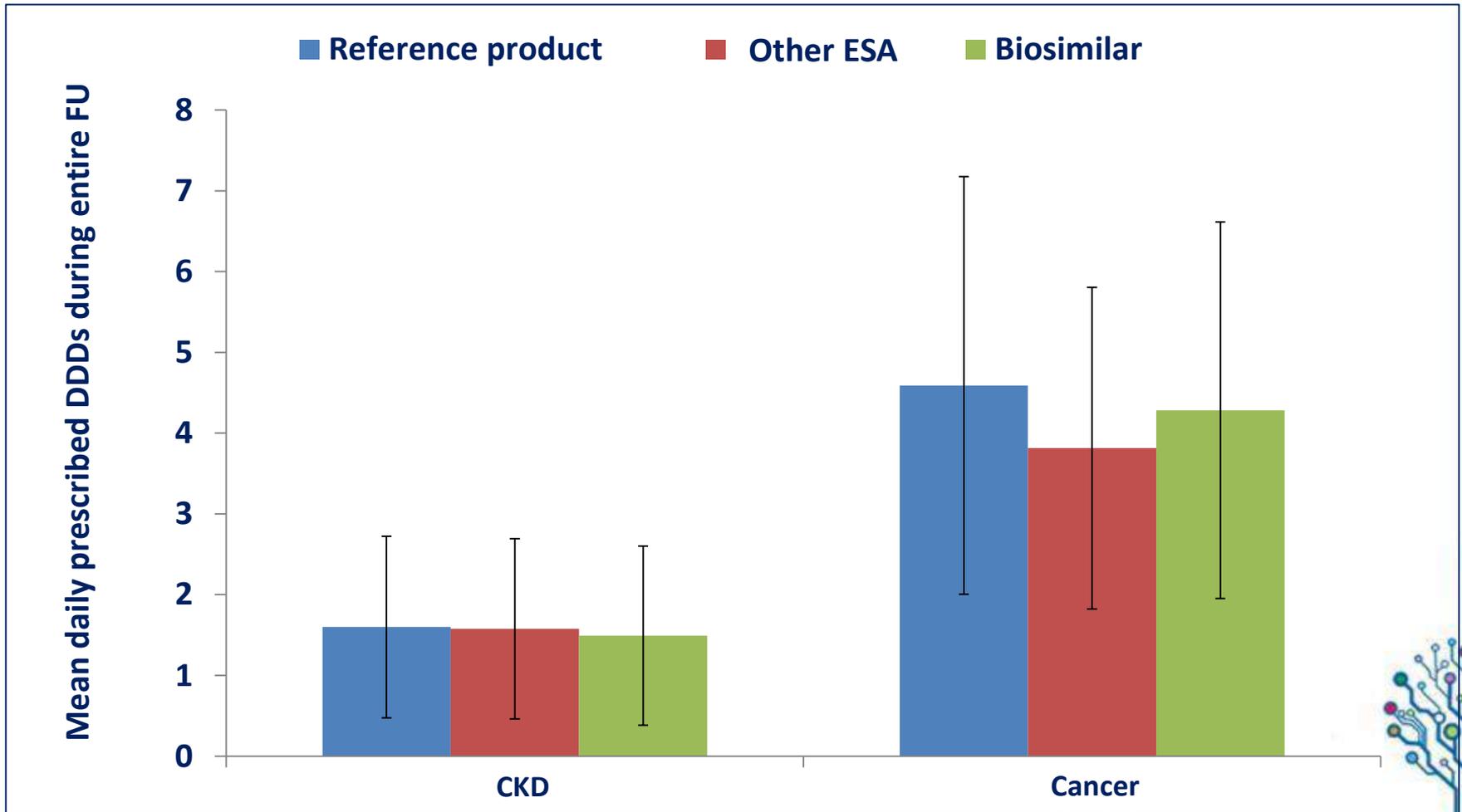


# Responsività a terapia con biosimilari, reference product ed altri epoetine coperte da brevetto nei pazienti con IRC



Risultati confermati nelle analisi aggiustate per potenziali fattori di confondimento

# Mean daily dose of different ESAs within 3 months after treatment start

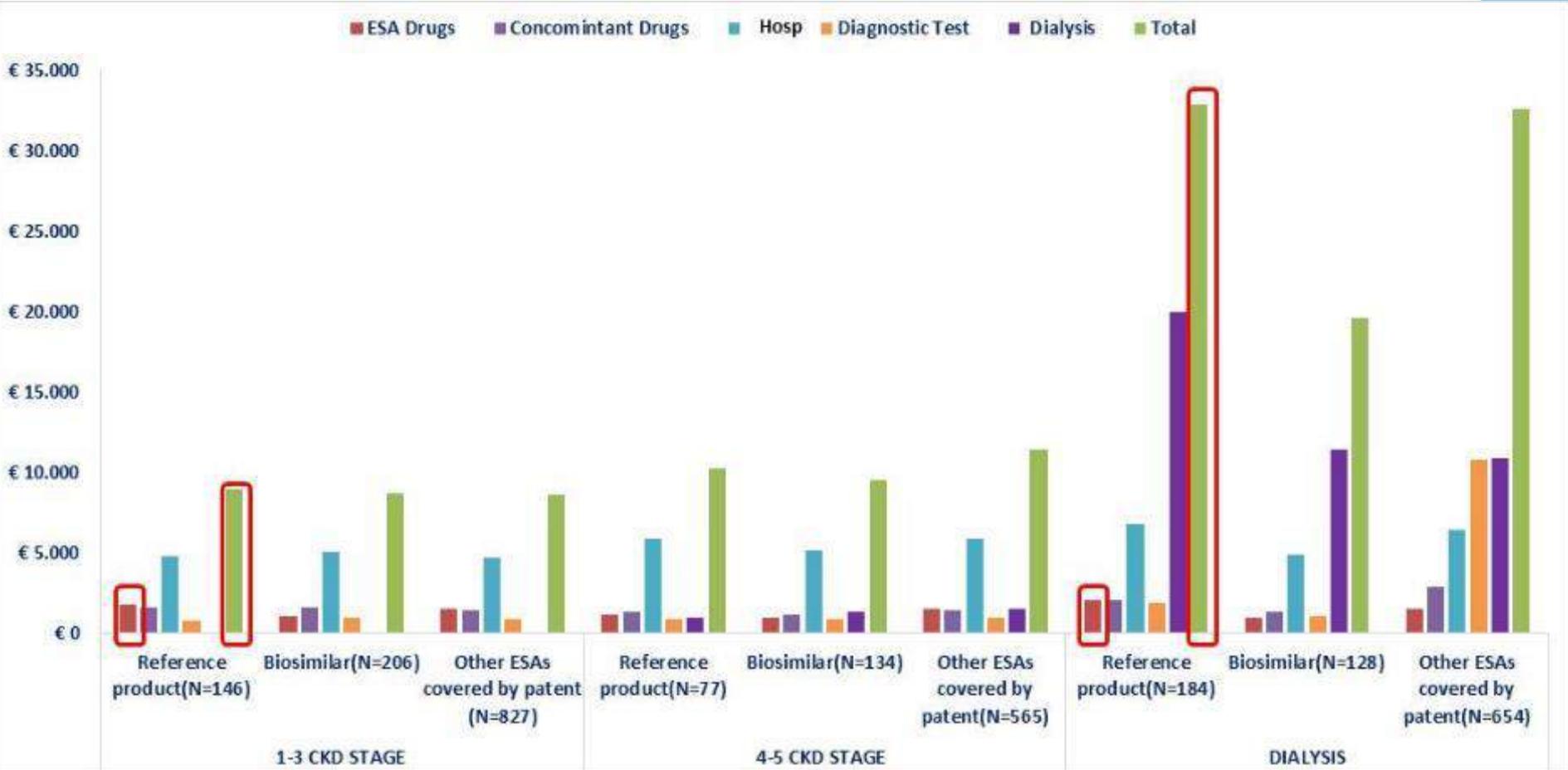


**N. Epoetin users= 1,727 (Treviso LHU)**



# Mean cost (€) per patient during the first year of ESA treatment, stratified by ESA type of and CKD severity

1-3 CKD stage:=1,179 (40.3%)  
 4-5 CKD stage: N=776 (26.6%)  
 Dialysis: N=966 (33.1%)





# Age group specific prevalence of somatotropin use per 1,000 inhab. in the years 2009-2014, stratified by center

