

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

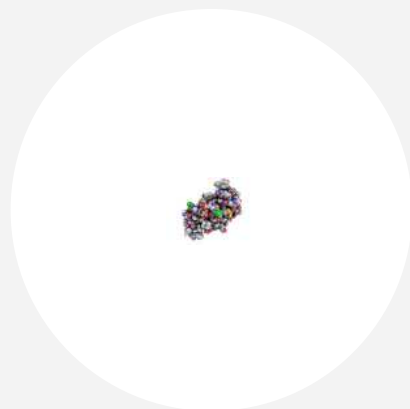


Università  
degli Studi  
di Ferrara

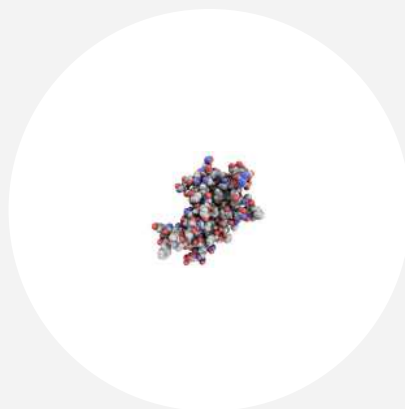
# Equivalenti e biosimilari nella terapia dell'Acne e dell'Idrosadenite

Dott.ssa Anna Marra  
UO Farmacia Ospedaliera  
Azienda Ospedaliero  
Universitaria di Ferrara

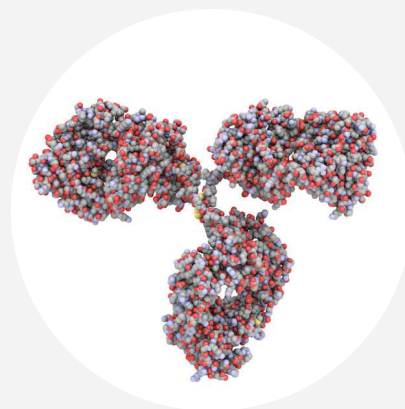
**Figura 1.** Esempi di tipologie di proteine nei medicinali biologici autorizzati nell'UE



**Insulina**  
5.808 dalton



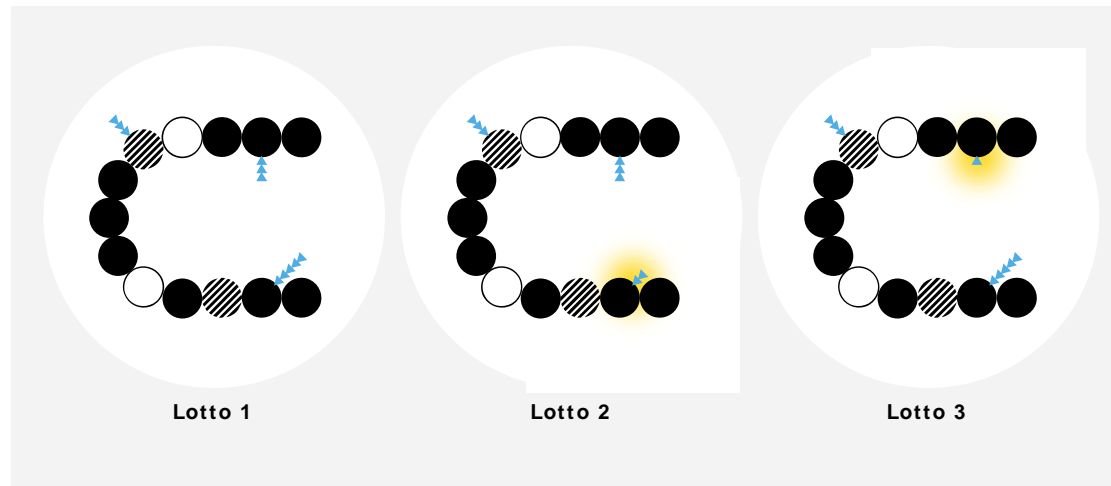
**Ormone della crescita**  
22.000 dalton



**Anticorpo monoclonale**  
150.000 dalton

# I medicinali biologici

*La maggioranza dei medicinali biologici in commercio più diffusamente utilizzati ha subito modifiche al processo di produzione, e queste spesso risultano in differenze minime rispetto alla versione autorizzata originariamente o alla versione usata negli studi clinici presentati per richiedere l'autorizzazione.*



*Grazie alla vasta esperienza acquisita, le autorità regolatorie sono in grado di concludere che tali differenze non influenzano la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale.*

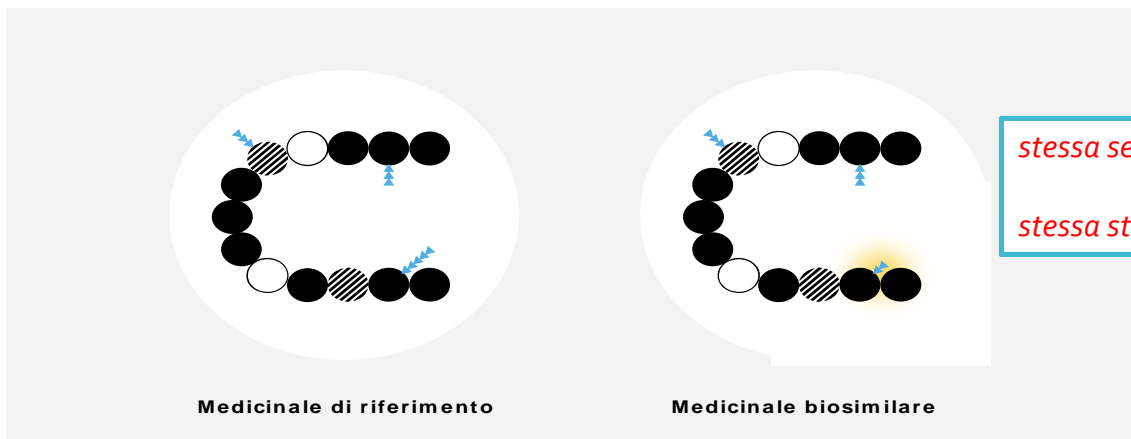
## La variabilità intrinseca dei medicinali biologici

*Tutti i medicinali biologici possiedono una naturale variabilità e durante la produzione sono sempre previsti controlli rigorosi per garantire che questa non comprometta il meccanismo d'azione del medicinale o la sua sicurezza*

# Medicinale biosimilare

*medicinale altamente simile ad un altro medicinale biologico già commercializzato nella UE*

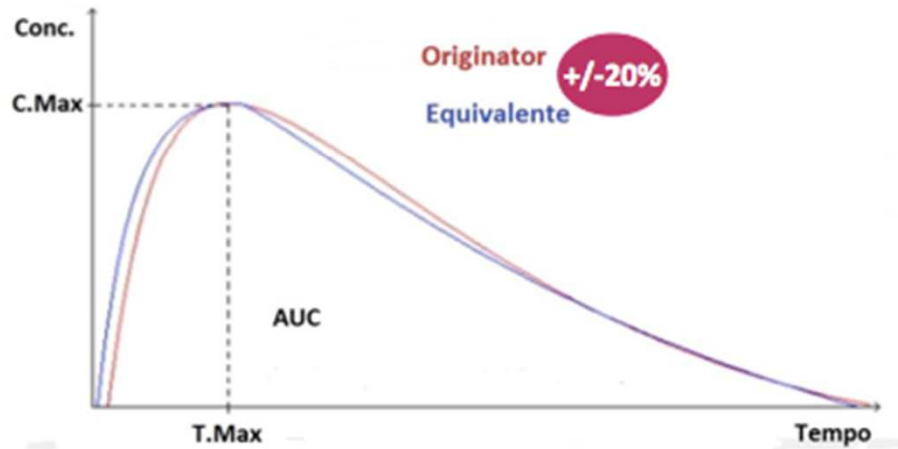
***medicinale di riferimento***



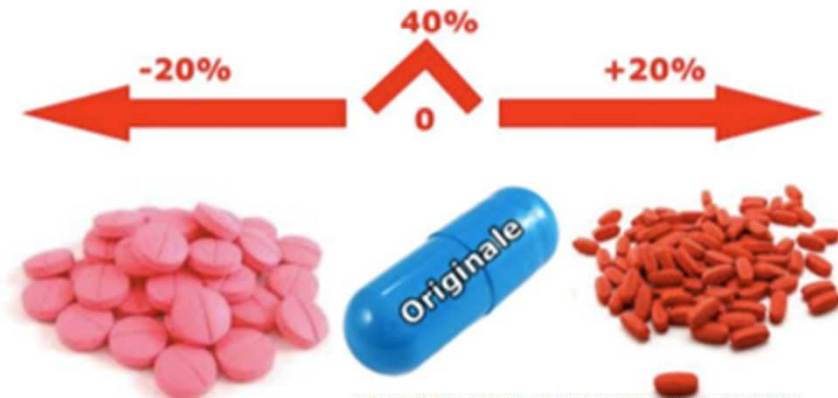
*stessa sequenza di aminoacidi*  
*stessa struttura tridimensionale*

Classi di medicinali biologici	Medioinali biosimilari autorizzati nell'UE (fin a marzo 2017)
Polisaccaridi	
Eparine a basso peso molecolare	† Enoxaparina sodica
Proteine	
Fattori di crescita	† Epoetina † Filgrastim
Ormoni	† Follitropina alfa † Insulina glargine † Somatropina (ormone della crescita) † Teriparatide
Proteine di fusione	† Etanercept
Anticorpi monoclonali	† Adalimumab † Infliximab † Rituximab

# BIOEQUIVALENZA



## BIO-CREEP



... estrapolare i dati ad altre indicazioni se l'evidenza scientifica disponibile copre tutti gli aspetti specifici dei medicinali.

I medicinali biosimili e i medicinali generici

# Sviluppo ed autorizzazione dei medicinali biosimilari nella UE

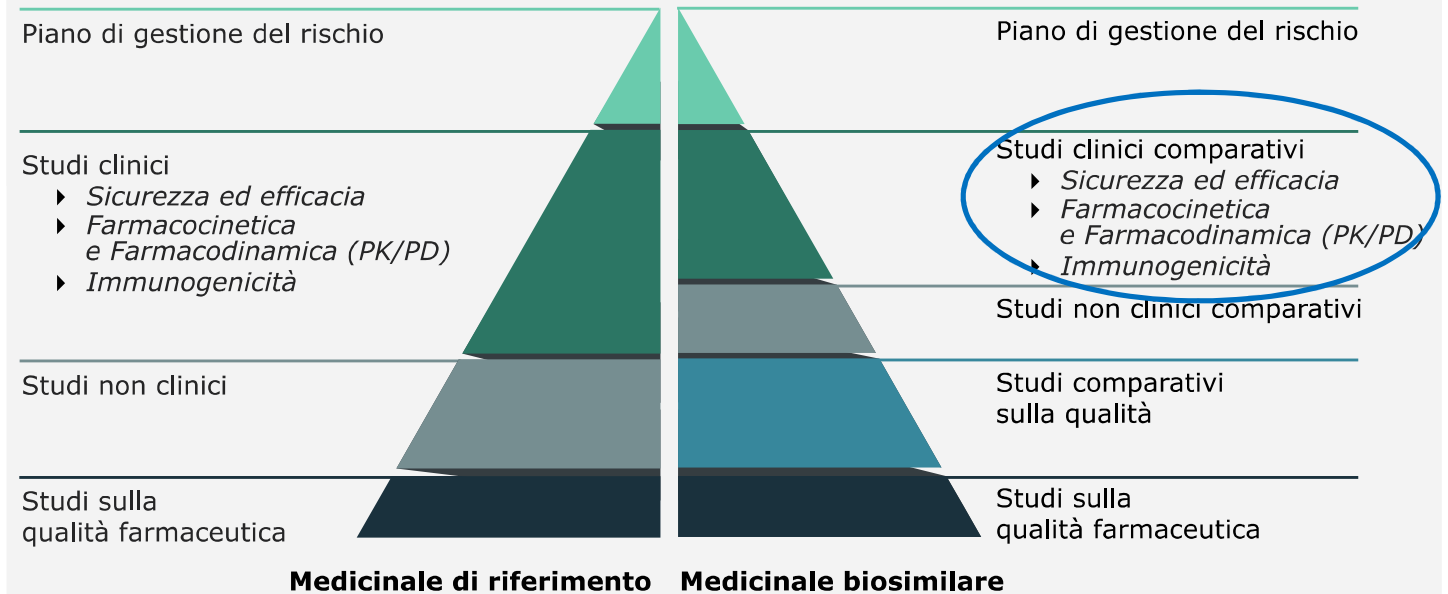
Per i farmaci biosimilari un rapporto rischio/beneficio favorevole è basato sulla dimostrazione della biosimilarità:

**il principio attivo è altamente simile al medicinale di riferimento**



*una volta dimostrata la biosimilarità, l'utilizzo del medicinale biosimilare può basarsi sulle evidenze disponibili in termini di sicurezza ed efficacia per il medicinale di riferimento.*

**Figura 4.** Confronto tra i dati richiesti per l'autorizzazione di un medicinale biosimilare rispetto al medicinale di riferimento



# Confronto tra il biosimilare ed il medicinale di riferimento

**Figura 5.** Lo sviluppo dei medicinali biosimilari è comparativo e procede in maniera



*L'autorizzazione dei medicinali biosimilari si basa sulle conoscenze scientifiche di sicurezza ed efficacia del medicinale di riferimento acquisite nel corso della pratica clinica, quindi sono necessari meno dati clinici.*

*Da un punto di vista scientifico e regolatorio, non è necessario ripetere l'intero programma di sviluppo clinico del medicinale di riferimento. Ciò significa che i pazienti e i volontari sani non saranno sottoposti a studi clinici di cui non vi sia la necessità.*

Phase 3 109	FKB327-002	<p>To assess the efficacy of FKB327 compared with Humira when in combination with MTX.</p> <p>To compare the safety profiles of FKB327 and Humira when in combination with MTX.</p> <p>To assess the efficacy profiles of FKB327 and Humira over time.</p> <p>To compare the proportions of patients on each treatment, who developed ADAs and to summarize the distribution of the level of ADA activity between patients on each treatment.</p> <p>To compare the steady state PK of FKB327 and Humira administered by multiple dosing.</p>	<p>Phase 3, multi-center, randomized, double-blind, parallel arm, active-comparator, equivalence study in patients with active RA taking concomitant MTX.</p> <p>To be randomized in a 1:1 ratio to receive either FKB327 or Humira.</p>	<p>FKB327: 40 mg e.o.w. by SC injection.</p> <p>US-licensed Humira 40 mg e.o.w. by SC injection.</p>	<p>FKB327: 367/333</p> <p>Humira: 363/328</p>	<p>Patients with moderate to severe, active RA</p>	<p>Screening visit, followed by a Baseline visit where patients received their first study treatment.</p> <p>Treatment (eow) continued to Week 22. At Week 24, eligible patients entered the OLE study (FKB327-003).</p> <p>Patients not entering the OLE study returned for a</p>	<p>Complete; Final CSR</p>
----------------	------------	---	--	--	---	--	--	----------------------------

## Studi clinici di comparabilità: Humira - Hulio

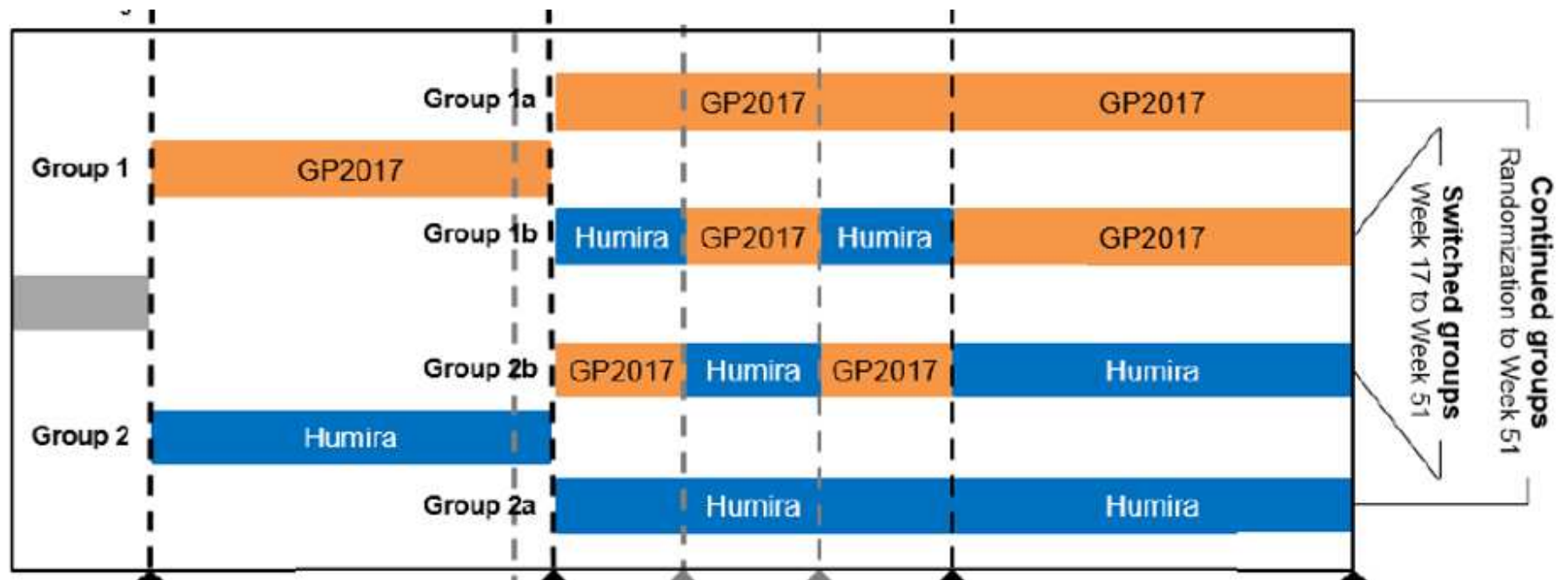
***A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Efficacy and Safety of ABP 501 Compared with Adalimumab in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis***

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Subjects	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report/ Location
Efficacy and Safety	20120263	Efficacy, safety, immunogenicity, PK	Phase 3, randomized, double-blind, active comparator-controlled  Subjects qualifying for re-randomization at wk 16: ABP 501 group continued treatment with ABP 501; Adalimumab group re-randomized to adalimumab or ABP 501	ABP 501 vs adalimumab (EU), 80 mg SC, wk 1/ day 1, then 40 mg SC every other wk beginning at wk 2	350 175 ABP 501, 175 adalimumab	Men and women ≥ 18 to ≤ 75 yrs of age Moderate to severe Ps for ≥ 6 mos BSA ≥ 10% involved PASI ≥ 12 sPGA ≥ 3  Subjects achieving ≥ PASI 50 response at wk 16 qualified for re-randomization	52 wks	Complete; CSR/ Module 5.3.5.1 20120263

Studi clinici di comparabilità: Humira - Amgevita

Study No.	Study design Study objective	Study population	Treatment duration	Dosage [batch number]
	$C_{max}$ , $AUC_{0-inf}$ , and $AUC_{0-last}$ after a single s.c. injection of 40 mg adalimumab			
GP17-301 <b>(pivotal confirmatory efficacy and safety study)</b>	Design: multi-center, randomized, double-blind, comparator-controlled study with treatment switches in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis  Objective: To demonstrate equivalent efficacy of GP2017 and Humira with respect to PASI75 response rate at Week 16 and similar safety and immunogenicity in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis	Male and female patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis N=465 (284m, 181f)  GP2017: N=231 (142m, 89f)  Humira: N=234 (142m, 92f))  EU-Humira: N=44 (28m, 16f)  US-Humira: N=190 (114m, 76f)	Up to 55 weeks (including screening, two treatment periods, and one extension period)	GP2017: 40 mg/0.8 mL, PFS [7006715, 7007139, 7007389, 7007467]  EU-Humira: 40 mg/0.8 mL, PFS [20321XH04, 23342XH04, 28387XD04, 34434XD11]  US-Humira: 40 mg/0.8 mL, PFS [1004010, 1017238, 1017236, 1017235, 1024661, 1030241]  GP2017 and Humira were administered as s.c. injections with a loading dose of 80 mg on Day 1 and 40 mg every other week, starting with Week 1 and up to Week 49

## Studi clinici di comparabilità: Humira - Hyrimoz



## Studi clinici di comparabilità: Humira - Hyrimoz

<b>Title:</b> A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy	
Study identifier	SB5-G31-RA (protocol number), 2013-005013-13 (EudraCT number)
Design	Randomized, double-blind, parallel group, multicentre clinical study
	The study was composed of two distinct periods. A total of 544 subjects with moderate to severe RA despite MTX therapy were first randomized in a 1:1 ratio to receive either SB5 40 mg (n=271) or EU Humira 40 mg (n=273) every other week via subcutaneous injection. At Week 24, subjects receiving EU Humira were randomized again in a 1:1 ratio to either continue on Humira 40 mg (Humira/Humira) (n=129) or transitioned to SB5 40 mg (Humira/SB5) (n=125) every other week up to Week 50. Subjects receiving SB5 continued to receive SB5 40 mg up to Week 50 but they also followed the randomization procedure to maintain blinding. The expected study duration per individual subject was 60 weeks after randomization (52 weeks of active treatment and 8 weeks of safety follow-up).
	Duration of main phase: 24 weeks (primary endpoint), 52 weeks (end of active treatment) Duration of Run-in phase: 6 weeks (screening)
Hypothesis	Equivalence; equivalence margin for the difference in ARC20 response rate at week 24: [-15%, 15%]

## Studi clinici di comparabilità: Humira - Imraldi

# ESTRAPOLAZIONE

- Se un medicinale biosimilare è **altamente simile** ad un medicinale di riferimento e possiede un **analogo profilo di sicurezza ed efficacia in una indicazione terapeutica**, i dati di sicurezza ed efficacia possono essere **estrapolati ad altre indicazioni** autorizzate per il medicinale di riferimento

## CRITERI PER L'ESTRAPOLAZIONE

1. Meccanismo d'azione
2. Studio in una popolazione rilevante
3. Estrapolazione in contesti clinici diversi
4. Estrapolazione di dati sulla sicurezza
5. Estrapolazione di dati relativi all'immugenicità

Capacità  
intrinseca delle  
proteine e di  
altri medicinali  
biologici di  
provocare una  
risposta  
immunitaria  
indesiderata

Indicazioni terapeutiche	HUMIRA	HULIO	AMGEVITA	HYRIMOZ	IMRALDI
<u>Artrite reumatoide</u>	X	X	X	X	X
<u>Artrite idiopatica giovanile</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Artrite idiopatica giovanile poliarticolare</i></li> <li>• <i>Artrite associata ad entesite</i></li> </ul>	X	X	X	X	X
<u>Spondiloartrite assiale</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Spondilite anchilosante (SA)</i></li> <li>• <i>Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA</i></li> </ul>	X	X	X	X	X
<u>Artrite psoriasica</u>	X	X	X	X	X
<u>Psoriasi</u>	X	X	X	X	X
<u>Psoriasi a placche pediatrica</u>	X	X	X	X	X
<b><u>Idrosadenite Suppurativa (HS)</u></b>	X	X	X	X	X
<u>Malattia di Crohn</u>	X	X	X	X	X
<u>Malattia di Crohn in pazienti pediatrici</u>	X	X	X	X	X
<u>Colite Ulcerosa</u>	X	X	X	X	X
<u>Uveite</u>	X	X	X	X	X
<u>Uveite pediatrica</u>	X	X	X	X	X

# INTERCAMBIABILITÀ

- **Possibilità di cambiare un medicinale con un altro che si prevede abbia il medesimo effetto clinico.**

es. sostituire un medicinale di riferimento con un biosimilare (o viceversa) o sostituire il medicinale biosimilare con un altro di riferimento

- ✓ **Switch** quando il medico decide di passare da un medicinale ad un altro con il medesimo scopo terapeutico
- ✓ **Sostituzione** (automatica) quando il farmacista dispensa un medicinale piuttosto che un altro medicinale equivalente ed intercambiabile senza consultare il medico

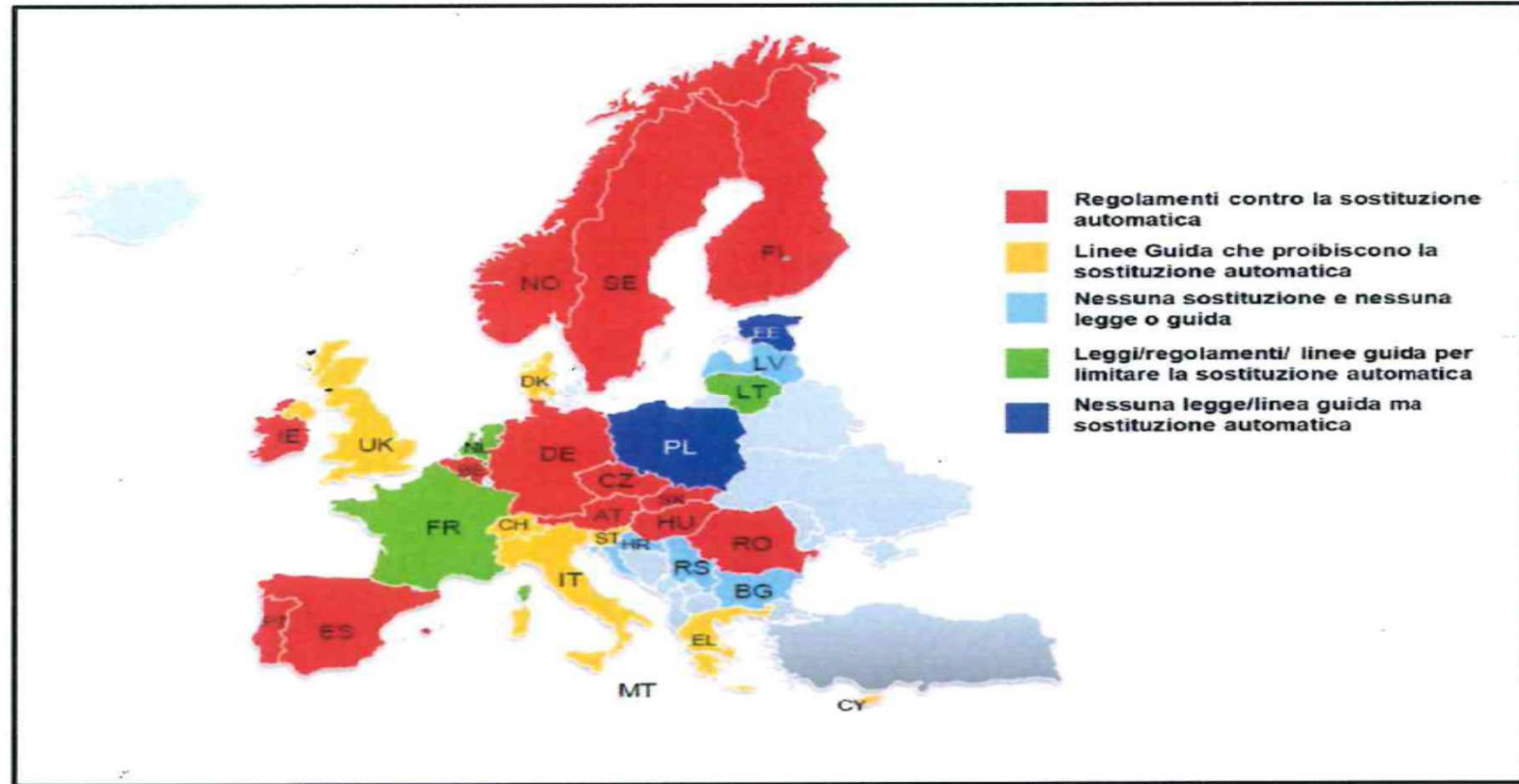
La decisione di consentire l'uso intercambiabile e la sostituzione del medicinale biologico di riferimento e del medicinale biosimilare è [adottata a livello nazionale](#)

# lista di trasparenza isotretinoina

<b>Principio attivo</b>		<b>Isotretinoina</b>			<b>D10BA01</b>
<b>Confezione di riferimento:</b>		<b>30 UNITA' 10 MG - USO ORALE</b>			
<b>Farmaco</b>	<b>Confezione</b>	<b>Prezzo riferimento SSN</b>	<b>Prezzo Pubblico 15 Marzo 2019</b>	<b>Differenza</b>	
<b>Nota</b>					
<b>ISOTRETINOINA DIFA COOPER</b>		<b>"10 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE</b>			
DIFA COOPER S.P.A.	<i>AIC:</i> <b>36083020</b>	€ 14,29	€ 15,73	€ 1,44	
<b>ISORIAN</b>		<b>"10 MG CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL</b>			
PIERRE FABRE ITALIA S.P.A.	<i>AIC:</i> <b>37551025</b>	€ 14,29	€ 15,73	€ 1,44	
<b>AISOSKIN</b>		<b>"10 MG CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE</b>			
FIDIA FARMACEUTICI S.P.A.	<i>AIC:</i> <b>35258019</b>	€ 14,29	€ 15,73	€ 1,44	
<b>ISDIBEN</b>		<b>"10 MG CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC</b>			
ISDIN S.R.L.	<i>AIC:</i> <b>41853045</b>	€ 14,29	€ 15,73	€ 1,44	
<b>AISOSKIN</b>		<b>"20 MG CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE</b>			
FIDIA FARMACEUTICI S.P.A.	<i>AIC:</i> <b>35258021</b>	€ 25,07	€ 27,59	€ 2,52	
<b>ISOTRETINOINA DIFA COOPER</b>		<b>"20 MG CAPSULE" 30 CAPSULE</b>			
DIFA COOPER S.P.A.	<i>AIC:</i> <b>36083071</b>	€ 25,07	€ 27,59	€ 2,52	
<b>ISORIAN</b>		<b>"20 MG CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL</b>			
PIERRE FABRE ITALIA S.P.A.	<i>AIC:</i> <b>37551076</b>	€ 25,07	€ 27,59	€ 2,52	
<b>ISDIBEN</b>		<b>"20 MG CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC</b>			
ISDIN S.R.L.	<i>AIC:</i> <b>41853072</b>	€ 25,07	€ 27,59	€ 2,52	

15 marzo 2019

# La sostituibilità dei biosimilari in Europa



# Secondo Position Paper di AIFA sui Biosimilari

marzo 2018

Secondo Position  
Paper AIFA sui  
Farmaci Biosimilari



I medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti generici o equivalenti e perciò non sostituibili automaticamente dal farmacista. La scelta tra originator e biosimilare deve essere ricondotta agli specialisti che hanno in carico il paziente



Ruolo cruciale dei biosimilari in termini di sostenibilità economica del SSN e di accesso alle terapie per una maggiore platea di pazienti



AIFA ribadisce che il rapporto rischio/beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originator di riferimento. I biosimilari, pertanto, possono essere intercambiabili con i corrispondenti originator di riferimento sia per i pazienti naive che per i pazienti già in cura.

## Implicazioni della disponibilità dei medicinali biosimilari

- I farmaci biosimilari possono essere autorizzati solo al termine del periodo di protezione commerciale del medicinale di riferimento (solitamente dopo 10 anni).
- I medicinali biosimilari sono immessi in commercio ad un prezzo inferiore rispetto al medicinale di riferimento



Avere più alternative terapeutiche a disposizione può migliorare l'accesso dei pazienti a medicinali biologici di dimostrata qualità farmaceutica

## Valore economico dei biosimilari

- In meno di 10 anni, il 77% dei farmaci biotecnologici subirà la concorrenza dei biosimilari. La loro immissione in commercio garantirebbe in Europa:

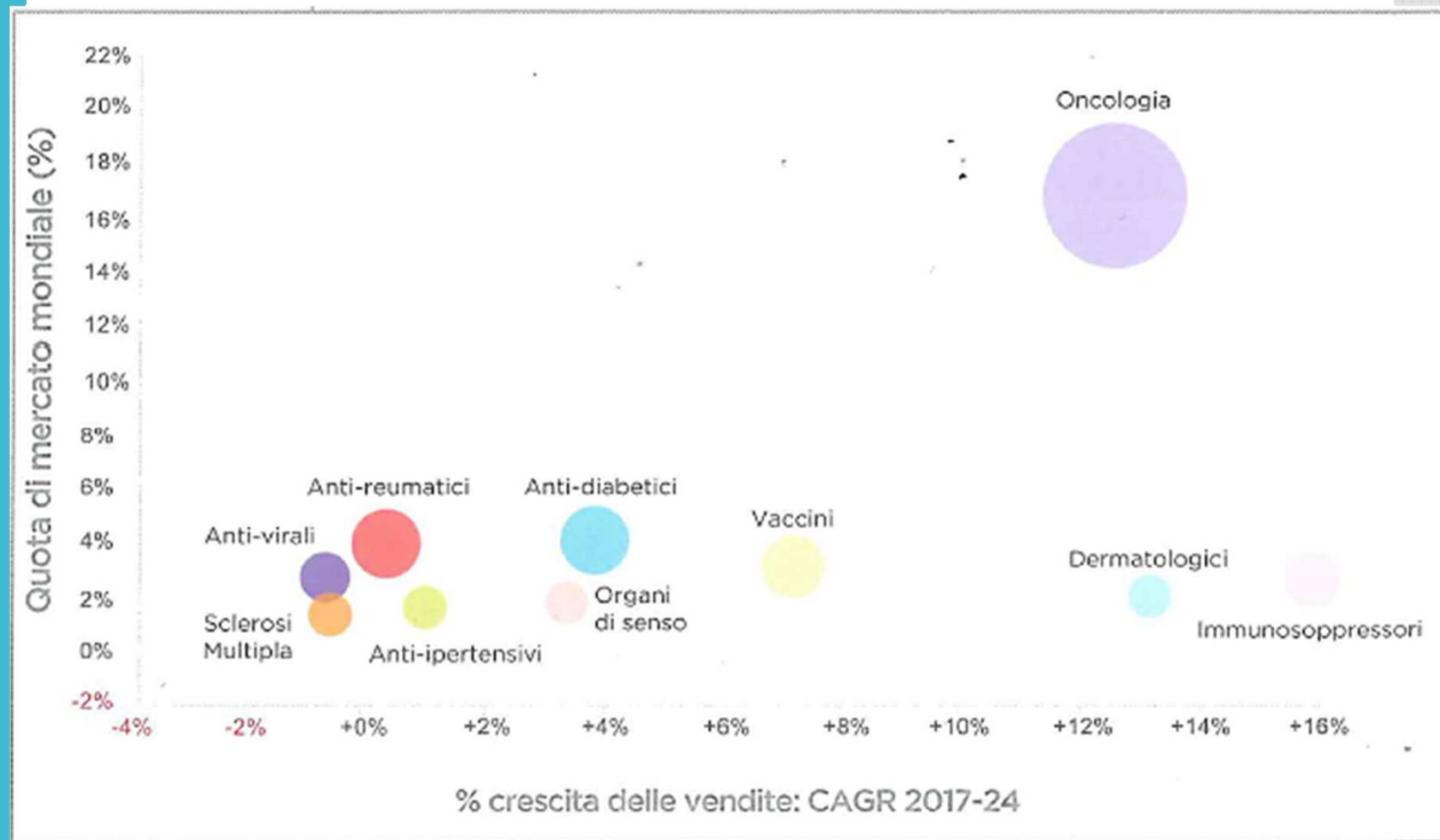
L'adozione dei biosimilari porterebbe a risparmiare 1,2 mld € in tre anni, poco più di 2 mld € in 5 anni, fino ad arrivare a 4 mld € in dieci anni.<sup>14</sup>

- Una riduzione del prezzo del 20% per 8 biotecnologici (adalimumab, trastuzumab, bevacizumab, oxaparina sodica, insulina lispro, ranibizumab, teriparatide e filgrastim) il risparmio medio generato è pari a quasi 60 mln €/anno nei prossimi 5 anni
- Nel caso di una riduzione del prezzo del 30%, il risparmio cumulato varierà tra 299 e 448 mln €

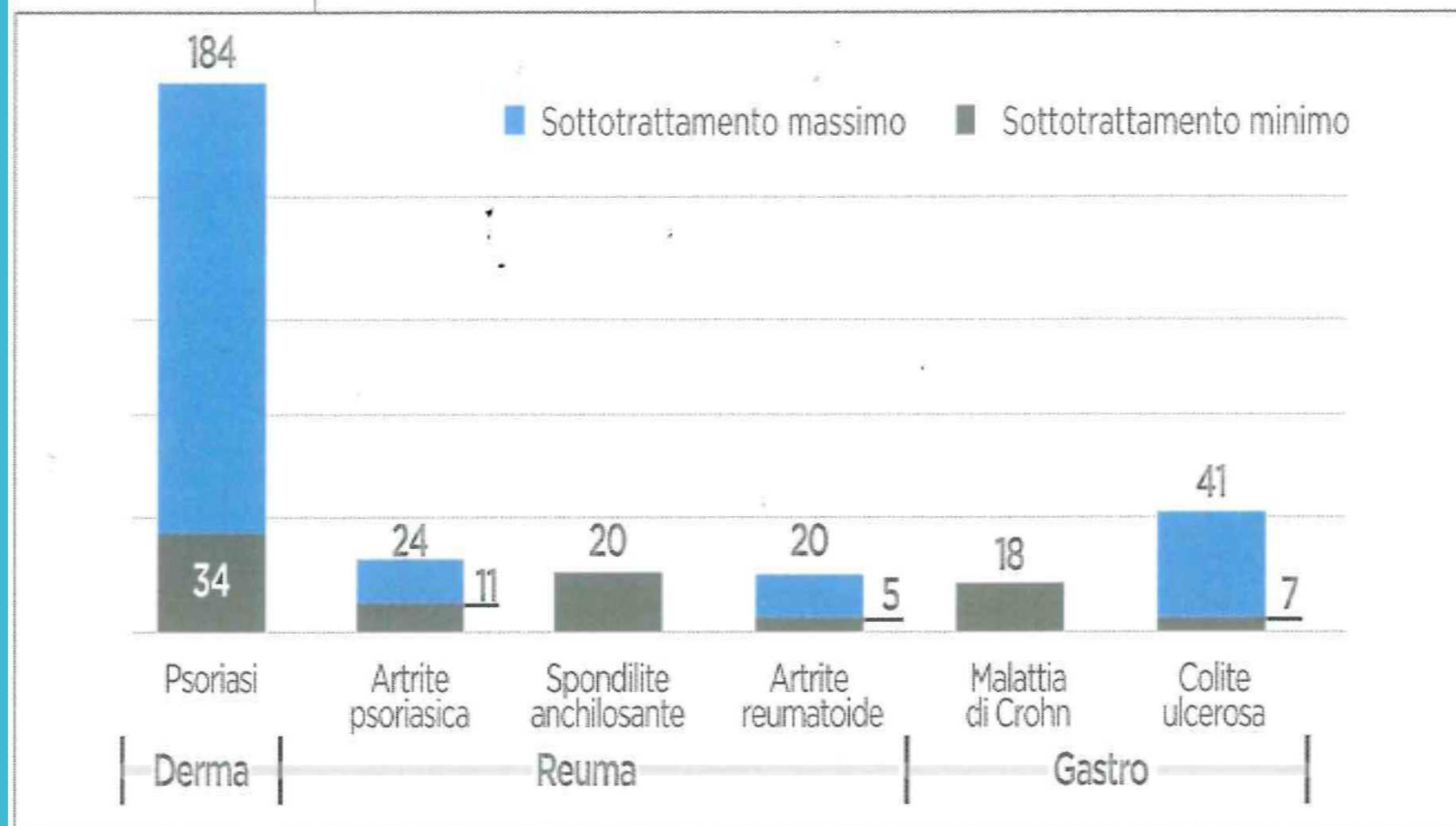
## Valore economico dei biosimilari

- Entro il 2020 la spesa farmaceutica mondiale si assesterà intorno ai 1300 mld€. In Italia, nello stesso anno, la spesa sanitaria programmata ammonterà a 118.572 mln €. L'utilizzo dei farmaci biosimilari può apportare benefici:
  - a. **Economici**, in termini di risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), che si possono tradurre in maggiori e cospicui investimenti per i farmaci innovativi.
  - b. **Terapeutici**, favorendo un maggiore accesso alle cure per quei pazienti che sono tuttora potenzialmente eleggibili, ma non trattati con farmaci biotecnologici

# Top 10 aree terapeutiche nel 2024



# Pazienti in sottotrattamento con biotecnologico in Italia



BARCOLANA 50

Grazie per  
l'attenzione

WE'RE ALL  
IN THE  
SAME BOAT

