

Convegno Nazionale
**I FARMACI BIOSIMILARI:
USO, SICUREZZA, SOSTENIBILITÀ**
Roma, ISS – 25 giugno 2015

Oncologia: i fattori della crescita

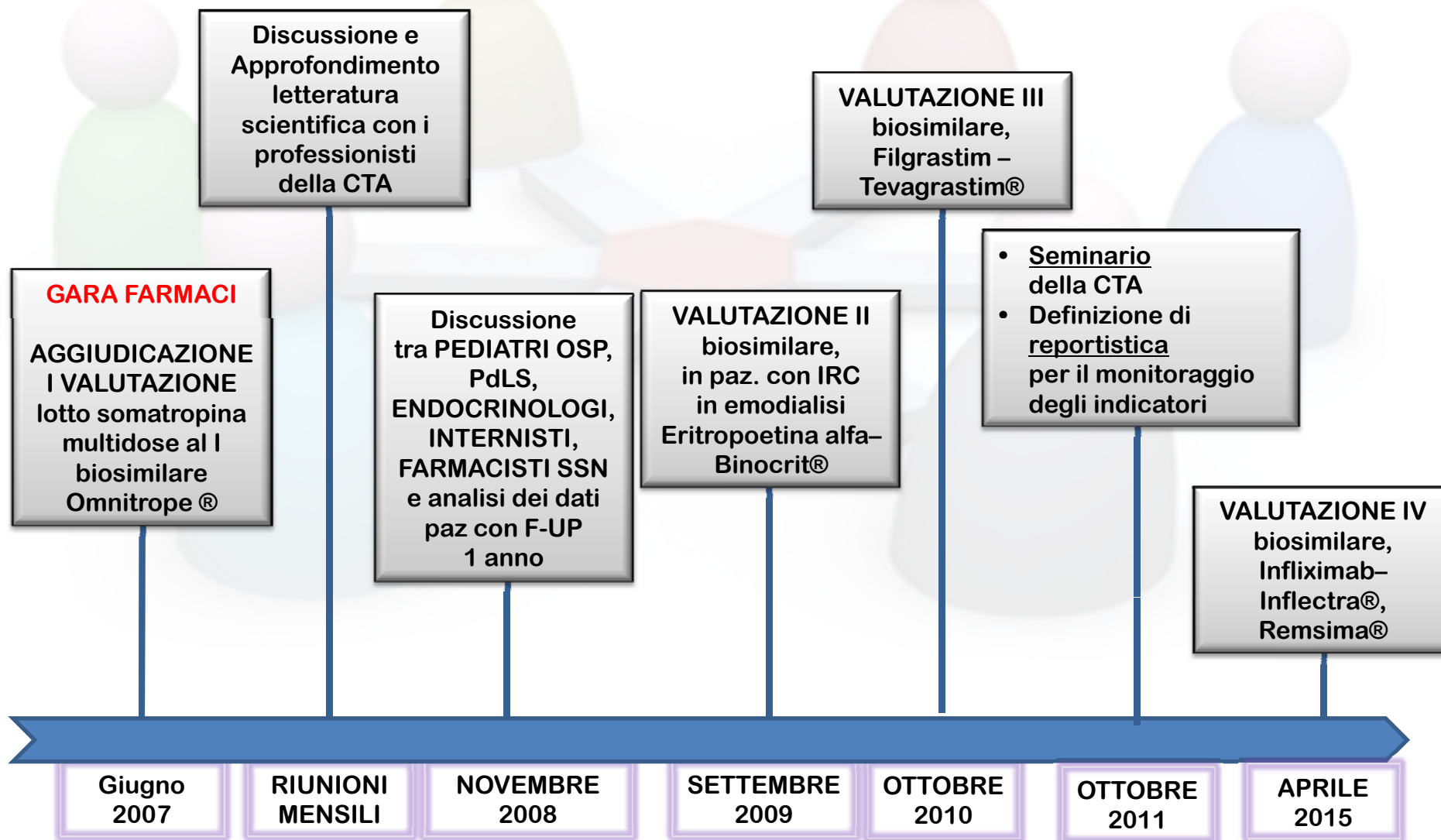
**Annalisa Campomori,
Direttore SC Farmacia Ospedaliera**

**Struttura Ospedaliera di Trento
Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari
della Provincia Autonoma di Trento**

Dichiarazione Conflitti di Interesse

- Negli ultimi cinque anni non ho avuto attività professionali che prevedessero un mio compenso da parte dell'industria farmaceutica

Il programma di implementazione dell'APSS di Trento



Possibilità di intervento/ ostacoli al cambiamento

- Sorveglianza e monitoraggio della **letteratura scientifica**
- **Monitoraggio** del consumo dei farmaci biosimilari, dei loro originator e dei farmaci appartenenti alla stessa classe farmacologica (**indicatori** adeguati)
- Valutazione dei "rischi" legati alla **definizione dei fabbisogni** per l'acquisto
- **Condivisione** con i clinici con incontri e discussione
- **Utilizzo appropriato delle risorse**



Linee guida EMA sullo sviluppo dei farmaci biotecnologici a base di GCSF



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 22 February 2006
EMA/CHMP/BMWP/31329/2005

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

ANNEX TO GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS
CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE:
NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES

GUIDANCE ON SIMILAR MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING RECOMBINANT
GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR

DRAFT AGREED BY BMWP WORKING PARTY	February 2005
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	June 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	October 2005
AGREED BY BMWP WORKING PARTY	January 2006
ADOPTION BY CHMP	22 February 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 June 2006

Filgrastim BIOSIMILARE

approvato da EMA – dal 2008

Ditta produttrice del principio attivo	Sostanza INN	Nome della sostanza	Nome commerciale
Sandoz GmbH	Filgrastim	EP2006	Filgrastim Hexal® (Hexal AG) Zarzio® (Sandoz GmbH)
CT Arzneimittel GmbH	Filgrastim	XM02	Biograstim® (CT Arzneimittel GmbH) Filgrastim ratiopharm® (Ratiopharm GmbH) Ratiograstim® (Ratiopharm GmbH) Tevagrastim® (Teva Generics GmbH)
Hospira Zagreb	Filgrastim	PLD108	Nivestim® (Hospira UK Ltd)

RCT su filgrastim XM02 (Tevagrastim®)

I. **ONKOLOGIE**

Original Article · Originalarbeit

Onkologie 2009;32:599–604
DOI: [10.1159/000232580](https://doi.org/10.1159/000232580)

Published online: September 14, 2009

II.

Incidence of Febrile Neutropenia and Myelotoxicity of Chemotherapy: A Meta-Analysis of Biosimilar G-CSF Studies in Breast Cancer, Lung Cancer, and Non-Hodgkin's Lymphoma

Andreas Engert^a Auro del Giglio^b Peter Bias^c Heinz Lubenau^d Ulrich Gatzemeier^e
David Heigener^e

III

^a Klinik I für Innere Medizin, Klinikum der Universität zu Köln, Cologne, Germany

^b Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, and Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil

^c Merckle GmbH, Ulm,

^d BioGeneriX AG, Mannheim,

^e Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Großhansdorf, Germany

Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(3):374-9.

Formazione e sensibilizzazione del personale - 2011

IL PUNTO SUI BIOSIMILARI



Trento
7 ottobre 2011
14.30—18.30

Auditorium Ospedale S. Chiara
Largo Medaglie d'Oro
Trento

Programma V Seminario Annuale della CTA

14.15 Saluto del Direttore Generale
dell'APSS - Dott. Luciano Flor

14.30 – Presentazione del seminario:
14.50 Le strategie terapeutiche
innovative e i sistemi di *Governance*

14.50 – Commissione Terapeutica
15.00 Aziendale: l'impatto
dei biosimilari nel Prontuario
Terapeutico Ospedaliero

15.00 – L'impatto nella pratica clinica
15.45 dei biosimilari in nefrologia,
ematologia, oncologia e pediatria

15.45 – Discussione
16.15

16.15 – *Lettura Magistrale*
18.15 I biosimilari tra presente e futuro

18.15 – Discussione
18.30 e Compilazione del questionario
di accreditamento

E. Zandonà

A. Campomori

*G. Brunori
P. Vivaldi
O. Caffo
A. Di Palma*

A.M. Marata

Dott. Giuliano Brunori

Medico, Direttore SC Nefrologia e Dialisi
Ospedale di Trento,
Commissione Terapeutica Aziendale

Dott. Orazio Caffo

Medico, Responsabile SS DH Oncologico
Ospedale di Trento,
Commissione Terapeutica Aziendale

Dott.ssa Annalisa Campomori

Farmacista, Direttore SC Farmacia
Ospedale di Trento, *Vice Presidente*
Commissione Terapeutica Aziendale

Dott.ssa Annunziata Di Palma

Medico, Direttore SC Medicina Pediatrica
Ospedale di Trento

Dott.ssa Anna Maria Marata

Medico, Direttore SC Area Farmaci,
Centro per la Valutazione dell'Efficacia
dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS)
Azienda USL di Modena

Dott. Paolo Vivaldi

Medico, Responsabile SS Ematologia
Ospedale di Trento

Dott.ssa Emanuela Zandonà

Medico, Direttore Area Sistemi
di Governance, Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari di Trento

By Henry G. Grabowski, Rahul Guha, and Maria Salgado

DOI: 10.1377/hlthaff.2013.0862
HEALTH AFFAIRS 33,
NO. 6 (2014): 1048-1057
©2014 Project HOPE—
The People-to-People Health
Foundation, Inc.

Regulatory And Cost Barriers Are Likely To Limit Biosimilar Development And Expected Savings In The Near Future

Henry G. Grabowski (grabow@econ.duke.edu) is a professor emeritus and director of the Program in Pharmaceutical Health Economics at Duke University, in Durham, North Carolina.

Rahul Guha is a vice president at Cornerstone Research in New York City.

Maria Salgado is a principal at Cornerstone Research in San Francisco, California.

ABSTRACT In March 2010 Congress established an abbreviated Food and Drug Administration approval pathway for biosimilars—drugs that are very similar but not identical to a reference biological product and cost less. Because bringing biosimilars to the market currently requires large investments of money, fewer biosimilars are expected to enter the biologics market than has been the case with generic drugs entering the small-molecule drug market. Additionally, given the high regulatory hurdles to obtaining interchangeability—which would allow pharmacists to substitute a biosimilar for its reference product, subject to evolving state substitution laws—most biosimilars will likely compete as therapeutic alternatives instead of as therapeutic equivalents. In other words, biosimilars will need to compete with their reference product on the basis of quality; price; and manufacturer’s reputation with physicians, insurers, and patient groups. Biosimilars also will face dynamic competition from new biologics in the same therapeutic class—including “biobetters,” which offer incremental improvements on reference products, such as extended duration of action. The prospects for significant cost savings from the use of biosimilars appear to be limited for the next several years, but their use should increase over time because of both demand- and supply-side factors.

IN USA



An initiative of the ABIM Foundation

American Society of Clinical Oncology



American Society of Clinical Oncology

Five Things Physicians and Patients Should Question

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) is a medical professional oncology society committed to conquering cancer through research, education, prevention, and delivery of high-quality patient care. ASCO recognizes the importance of evidence-based cancer care and making wise choices in the diagnosis and management of patients with cancer. After careful consideration by experienced oncologists, ASCO highlights five categories of tests, procedures and/or treatments whose common use and clinical value are not supported by available evidence. These test and treatment options should not be administered unless the physician and patient have carefully considered if their use is appropriate in the individual case. As an example, when a patient is enrolled in a clinical trial, these tests, treatments, and procedures may be part of the trial protocol and therefore deemed necessary for the patient's participation in the trial.

5

Don't use white cell stimulating factors for primary prevention of febrile neutropenia for patients with less than 20 percent risk for this complication.

- ASCO guidelines recommend using white cell stimulating factors when the risk of febrile neutropenia, secondary to a recommended chemotherapy regimen, is approximately 20 percent and equally effective treatment programs that do not require white cell stimulating factors are unavailable.
- Exceptions should be made when using regimens that have a lower chance of causing febrile neutropenia if it is determined that the patient is at high risk for this complication (due to age, medical history, or disease characteristics).

March 6, 2015

FDA News Release

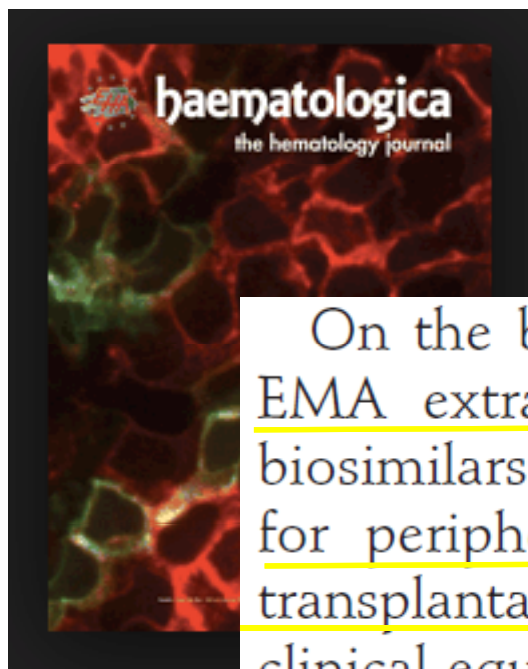


U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your Health*

FDA approves first biosimilar product Zarxio

Sandoz, Inc.'s Zarxio is biosimilar to Amgen Inc.'s Neupogen (filgrastim), which was originally licensed in 1991. Zarxio is approved for the same indications as Neupogen, and can be prescribed by a health care professional for:

- patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy;
- patients with acute myeloid leukemia receiving induction or consolidation chemotherapy;
- patients with cancer undergoing bone marrow transplantation;
- patients undergoing autologous peripheral blood progenitor cell collection and therapy; and
- patients with severe chronic neutropenia.



**Key concepts and critical issues on epoetin and filgrastim biosimilars.
A position paper from the Italian Society of Hematology, Italian Society
of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation**

Giovanni Barosi,¹ Alberto Bosi,² Maria P. Abbracchio,³ Romano Danesi,⁴ Armando Genazzani,⁵ Paolo Corradini,⁶
Fabrizio Pane,⁷ and Sante Tura⁸

On the basis of the results in cancer neutropenia, the EMA extrapolated the therapeutic equivalence of the biosimilars also to the other indications of Neupogen, as for peripheral blood progenitor cell mobilization and transplantation, even though there are no data supporting clinical equivalence. The only evidence in this domain is the recovery of CD34 cells obtained in a phase I study in 144 healthy individuals, where XM02 was used at the dose of 5 ug/kg and 10 ug/kg, reporting that the recovery of hematopoietic stem cell is equivalent with the biosimilar and the originator.²⁵ The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)²⁷ and the World Marrow Donor Association (WMDA)²⁸ have stressed that the use of biosimilars for stem cell mobilization in healthy donors represents an ethical dilemma because the donors receive no therapeutic benefit from the use of these drugs.

*via; ²Bone
Laboratory of
⁴Department of
Fondazione
⁷, Department*

13. I G-CSFs e le eritropoietine biosimilari

I farmaci biosimilari sono farmaci che contengono il medesimo principio attivo del farmaco biologico di riferimento (*originator*), dove il principio attivo è ottenuto non per sintesi chimica, ma da un qualunque organismo vivente, attraverso un processo biotecnologico che può modificare o meno le proprietà del composto biologico originario, al fine di ottimizzarne efficacia clinica e tollerabilità (Pani L, Expert Opin Biol Ther 2013).

Una analisi globale degli studi di riferimento evidenzia:

1. Pochi confronti testa a testa tra biosimilare e originator in studi clinici randomizzati (RCT);
2. Molte informazioni da dossier su casi reali che di fatto mostrano sovrapposibilità in farmacocinetica, farmacodinamica, efficacia e sicurezza tra originator e comparator sia per la serie bianca sia per la serie rossa;
3. Le analisi di costo sono sempre a favore dei biosimilari con moderati notevoli risparmi;
4. Gli Autori hanno e dichiarano opportunamente conflitti di interesse tuttavia alcuni di essi hanno ricevuto supporti da più case farmaceutiche alcune delle quali produttrici di originators altre di biosimilari;
5. Non viene quasi mai concluso che un comparator sia meglio del suo originator o viceversa;
6. Sono assenti follow-up a lungo termine (tuttavia tenuto conto del tipo di intervento non è chiaro cosa potrebbero aggiungere follow-up più lunghi);
7. Non ci sono informazioni solide su outcome “hard” come la sopravvivenza all'interno di RCT.

13. I G-CSF

I farmaci biosimilari
riferimento (*originator*
organismo vivente,
composto biologico
Biol Ther 2013).

Una analisi globale

1. Pochi confronti
2. Molte informazioni
farmacodinamiche
serie rossa;
3. Le analisi cliniche
4. Gli Autorizzatori
ricevuto su
biosimilari;
5. Non viene chiesto
6. Sono assenti
potrebbero
7. Non ci sono informazioni solide su outcome "hard" come la sopravvivenza all'interno di RCT.

“In sintesi, non disponiamo di evidenze robuste che dimostrino la maggior efficacia e sicurezza di un biosimilare rispetto a un originator ma nello stesso tempo non disponiamo di evidenze solide che dimostrino il contrario.”

L'obiettivo degli studi sui biosimilari NON è quello di dimostrare la superiorità rispetto all'originatore (sarebbe in tal caso un "biobetter"), ma quello di dimostrarne la sovrapposibilità!

biologico di
an qualunque
proprietà del
Expert Opin

(RCT);
farmacocinetica,
bianca sia per la

mi;
mi di essi hanno
originators altre di

ceversa;
non è chiaro cosa

Studio retrospettivo nel trapianto di midollo: 154 paz con GCSF biosimilare vs 131 paz con GCSF Neupogen

Use of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization: an analysis of mobilization and engraftment

Table III. Time to neutrophil and platelet engraftment.

	Originator	Biosimilar	<i>P</i> -value
Patients	131	154	
Proceeded to SCT	84 (64%)	111 (72%)	
Median days to platelets >20 × 10 ⁹ /l (range)	12 (8–24)	12 (7–35)	0.64

Studio retrospettivo del Network Trapianti di midollo autologo – Roma

Table I. Baseline features of 302 patients, according to the received G-CSF formulation.

Parameter	ZARZIO® N = 64	MYELOSTIM® N = 99	NEULASTA® N = 60	GRANULOKINE® N = 79	P
Sex, male/female	34/30	62/37	36/24	57/22	0.127
Age, years, median (range)	57 (19–72)	55 (19–69)	56 (18–71)	55 (19–69)	0.487
Diagnosis (%)					
MM	41 (64.1)	65 (65.7)	26 (43.3)	50 (63.3)	0.074
NHL/HL	21 (32.8)	34 (34.3)	34 (56.7)	29 (36.7)	
ALL	2 (3.1)	0	0	0	
Chemotherapy lines prior to ASCT, median (range)	1 (1–4)	2 (1–4)	2 (1–4)	1 (1–4)	0.242
Disease status at ASCT (%)					
CR	33 (52.4)	63 (63.6)	38 (63.3)	47 (59.5)	0.911
PR	24 (38.1)	34 (34.3)	21 (35)	24 (30.4)	
SD/PD	6 (9.5)	2 (2)	1 (1.7)	8 (10.1)	
Conditioning chemotherapy (%)					
MEL200/MEL100	42 (65.6)	65 (65.7)	26 (43.3)	51 (64.6)	0.077
BEAM/BEAC/FEAM	19 (29.7)	32 (32.2)	32 (53.3)	22 (27.8)	
Others*	3 (4.7)	2 (2)	2 (3.3)	6 (7.6)	
Infused CD34+ cells, × 10 ⁶ /kg, median (range)	5.67 (2.3–14.2)	5.52 (3.3–14.5)	5.42 (2.9–14.4)	6.03 (1.5–12.6)	0.834

MM, multiple myeloma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; HL, Hodgkin lymphoma; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; ASCT, autologous stem cell transplantation; CR, complete remission; PR, partial remission; SD, stable disease; PD, progressive disease; MEL, melphalan; BEAM, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan; BEAC, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Cyclophosphamide; FEAM, Fotemustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan.

*BeAM: Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan; MITO-MEL: Mitoxantrone, Melphalan; BU-MEL: Busulfan, Melphalan.

Risultati clinici dei 302 paz. secondo il tipo di farmaco utilizzato

Results	ZARZIO [®] N = 64	MYELOSTIM [®] N = 99	NEULASTA [®] N = 60	GRANULOKINE [®] N = 79	P
<u>Haematological recovery, days (range)</u>					
ANC >0.5 × 10 ⁹ /l	11 (8–19)	11 (9–29)	10 (8–18)	11 (9–25)	0.001
PLT >20 × 10 ⁹ /l	14 (9–120)	14 (10–35)	12 (9–23)	14 (10–100)	0.007
G-CSF injections, days, median (range)	9 (7–17)	9 (4–26)		10 (5–24)	0.354
FUO episodes in neutropenia, <i>n</i> (%)	8 (15.4)	10 (10.1)	13 (21.7)	21 (26.6)	0.097
Microbiologically-documented infections, <i>n</i> (%)	23 (35.9)	43 (43.4)	19 (31.7)	29 (36.7)	0.488
Needed intravenous antibiotics, <i>n</i> (%)	31 (51.3)	53 (53.5)	32 (53.3)	50 (63.2)	0.606
Number of RBC transfusions, mean ± SD	0.33 ± 0.778	0.78 ± 1.475	0.44 ± 0.952	1.21 ± 1.871	0.121
Number of PLT transfusions, median (range)	2 (0–7)	2 (0–12)	1 (0–6)	2 (0–11)	0.001
Hospitalization duration, days, median (range)	21 (15–49)	24 (15–68)	21 (6–29)	23 (15–40)	0.095
TRM (%)	0	2%	1.7%	2.5%	0.675

RBC, red blood cells; PLT, platelet count; ANC, absolute neutrophil count; FUO, fever of unknown origin; TRM, transplant-related mortality; SD, standard deviation. Bold values indicate statistically significant *P* values.

Ematologia Trento – APSS

Risultati clinici con filgrastim biosimilare paz. trapiantati dal 01/01/2014 al 17/06/15

Paz.	Età	Patologia	Terapia al trapianto autologo	Giorno di recupero ANC >0,5 x 10 ⁹ /l
1	72	Linfoma NH	BEAM	+9
2	57	Mieloma	MEL200	+11
3	66	Linfoma		+10
4	68	Mieloma		+11
5	65	Linfoma		+11
6	29	Linfoma		+8
7	61	Leucemia M		+12
8	67	Mieloma		+11
9	65	Mieloma		+12
10	62	Mieloma	MEL200	+10
11	64	Mieloma	MEL200	+11
12	51	Leucemia Mieloide Acute	BU/CY	+10
13	60	Mieloma	MEL200	+12
14	68	Linfoma NH	BEAM	+11
15	59	Mieloma	MEL200	+11
16	67	Mieloma	MEL200	+11
17	64	Linfoma NH	BEAM	+10
18	57	Mieloma	MEL200	+11

Età media: 61,2 anni

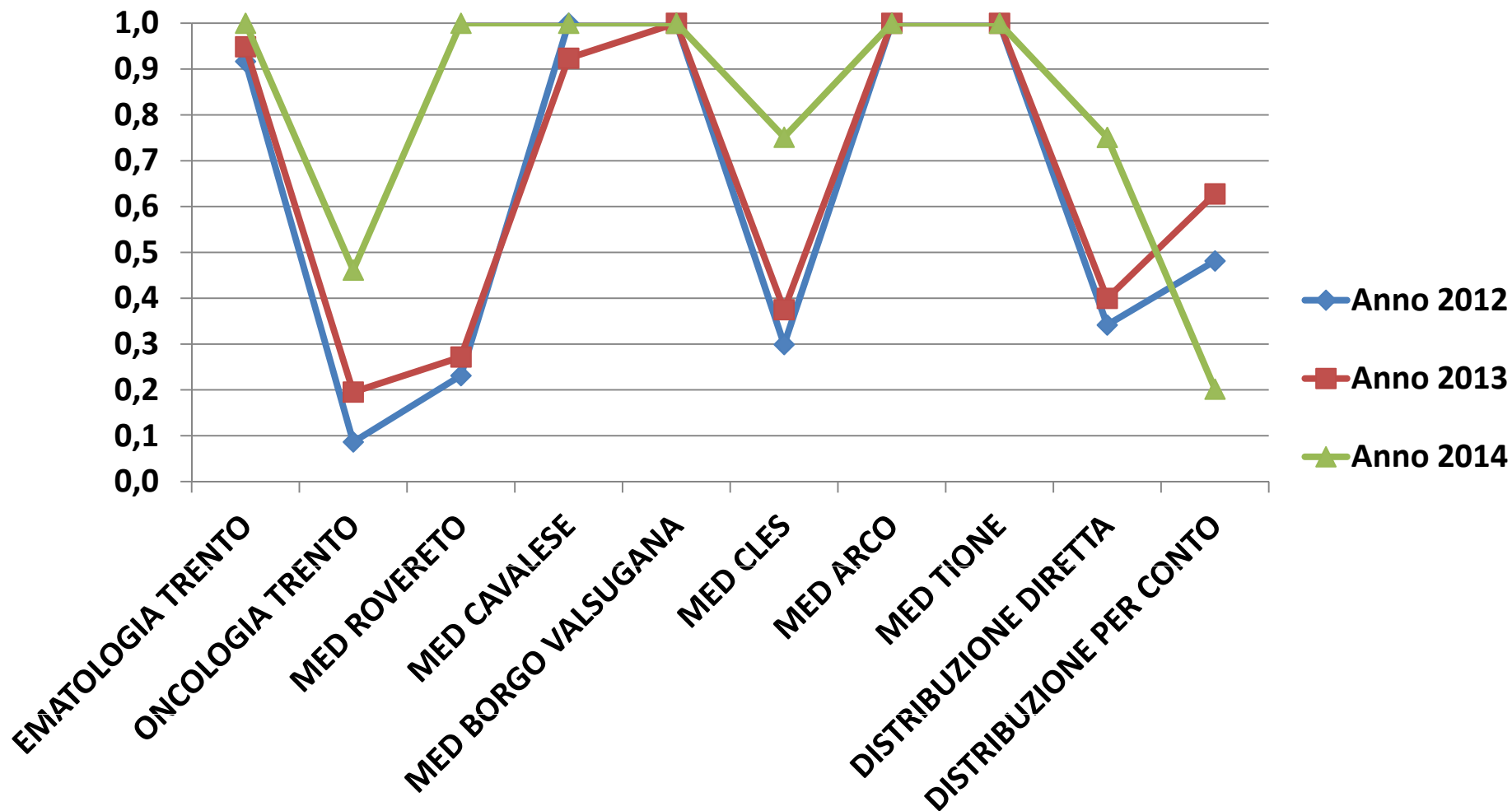
Giorno di recupero:

Mediana: 11

Intervallo: 8 – 12

SOP Trento (APSS)

GCSF – RAPPORTO DDD BIOSIMILARE /DDD FARMACI DELLA STESSA CLASSE (incluso il peghilato)



Calcolo del Risparmio sulla base dei dati APSS del 2014

Costo DDD non Biosimilare	39,94 €
Costo DDD Biosimilare (TEVAGRASTIM® - ZARZIO® - NIVESTIM®)	13,15 €
Differenza Costo	26,79 €
Numero di DDD non Biosimilari consegnate ai reparti dell'APSS	620
Risparmio residuo calcolato	16.612 €
Risparmio effettivo calcolato	57.208 €
Numero di DDD non Biosimilari al domicilio	2.673
Risparmio residuo calcolato	71.622 €
Risparmio effettivo calcolato	132.307 €
Numero di DDD non Biosimilari Totali	3.293
Risparmio residuo calcolato	88.234 €
Risparmio effettivo calcolato	189.516 €

**Risparmio calcolato
sul rapporto tra i biosimilari in uso
nella pratica clinica e i farmaci della stessa
classe Anno 2014 – APSS**

FARMACO - INDICAZIONE	RISPARMIO EFFETTIVO CALCOLATO
Epoetine – anemia associata a IRC	€ 296.544
Epoetine – anemia in corso di chemioterapia	€ 116.534
G-CSF – neutropenia in corso di chemioterapia	€ 189.516
Somatropina – deficit di ormone della crescita	€ 82.523
TOTALE	€ 685.117 +4%

Distribuzione per Regione in Standard Volumi (UI per Filgastrim) con la penetrazione dei biosimilari nel mercato Marzo 2015



FILGRASTIM ATC				
REGION	Mercato a prezzi ex-factory \$	Market UI	Bio MS su Tot Mkt SV	EV Index vs Mat 2
EMILIA ROMAGNA	7.289.867	2.569.668	94,6%	3,2%
TRENTINO A.A.	2.093.036	702.756	85,8%	8,4%
UMBRIA	1.793.830	604.710	85,0%	49,2%
VENETO	8.381.921	2.737.866	84,5%	9,2%
PIEMONTE+VALLE D'AOSTA	10.343.577	2.906.052	68,3%	12,6%
TOSCANA	8.844.049	2.425.530	66,6%	-1,0%
FRIULI V.G.	2.286.538	571.770	61,2%	1,1%
SICILIA	9.841.177	2.749.206	59,9%	111,9%
LIGURIA	5.025.653	1.410.960	55,9%	166,7%
LOMBARDIA	30.046.160	7.651.734	55,3%	21,8%
ABRUZZO+MOLISE	6.023.304	1.288.848	43,1%	25,3%
MARCHE	4.602.433	1.061.838	42,9%	89,7%
CAMPANIA	21.974.089	4.976.196	35,0%	53,1%
SARDEGNA	5.672.316	1.206.792	34,9%	62,1%
LAZIO	26.382.797	5.782.272	25,3%	19,0%
BASILICATA	1.573.469	374.496	23,3%	322,6%
CALABRIA	4.559.697	1.069.950	21,0%	26,8%
PUGLIA	15.968.292	3.296.262	11,0%	98,5%
Grand Total	172.702.205	43.386.906	50,2%	25,7%

Fonte: Dati IMS Marzo 2015

Considerazioni e implicazioni per la pratica clinica

**Indicazione di appropriatezza/monitoraggio
nel tempo, basata su:**

- Efficacia clinicamente rilevante**
- Sicurezza**
- Costi non solo del farmaco
ma dell'intera strategia terapeutica**

**Quando parliamo di farmaci biotecnologici
ad alto costo, la sorveglianza ha a che fare
con un problema di accessibilità**