



***Biosimilari: il presente  
e il futuro***

*Anna Maria Marata*

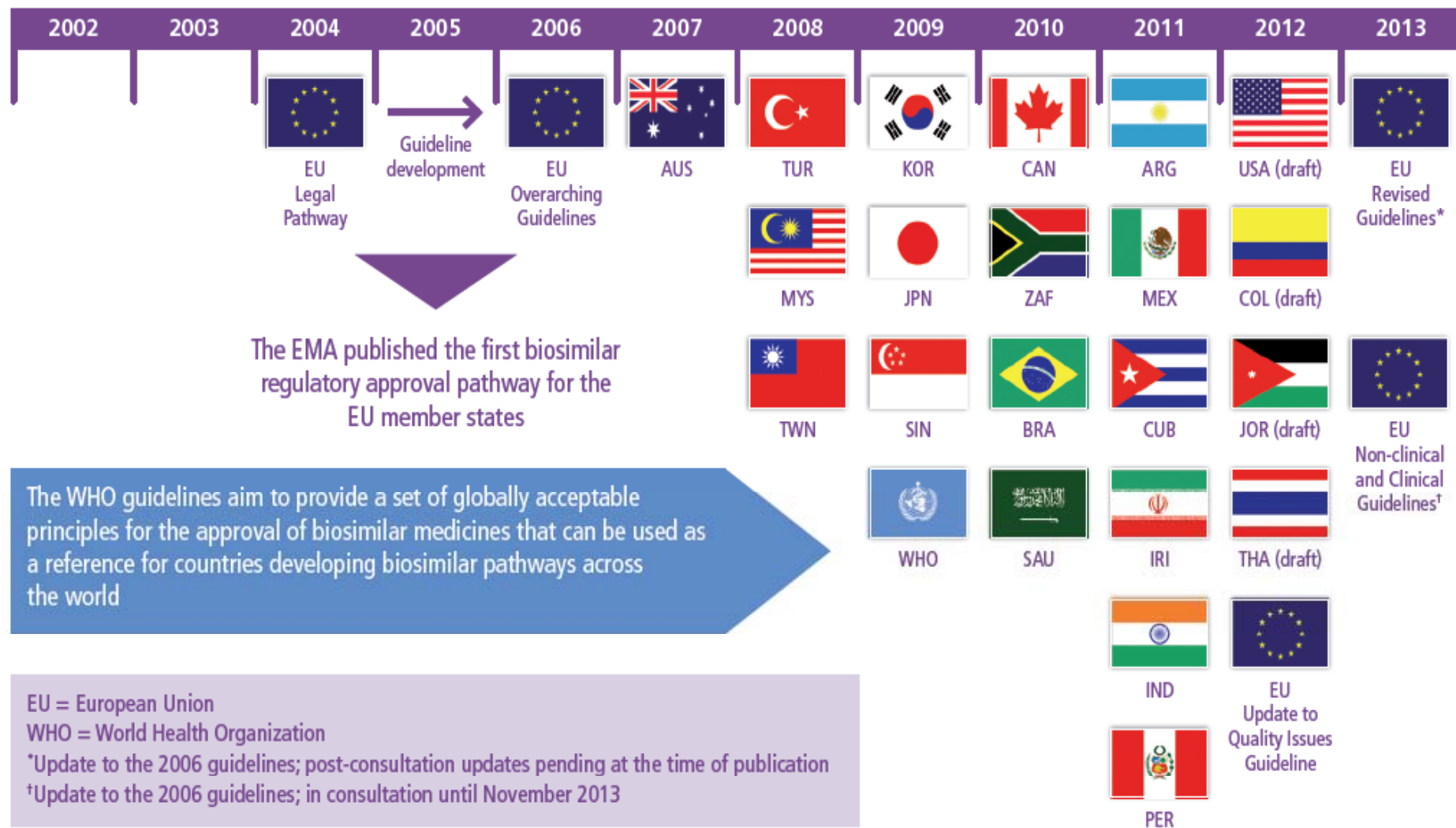
*Roma*

*25 giugno 2015*



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

# Biosimilari: sviluppo di LG/aspetti regolatori nel mondo



[Adapted from timeline provided by Amgen. Data source: publically available information from national health authorities and WHO regulatory guidelines]



# *Biosimilari in uso in Italia dal 2006 ...*

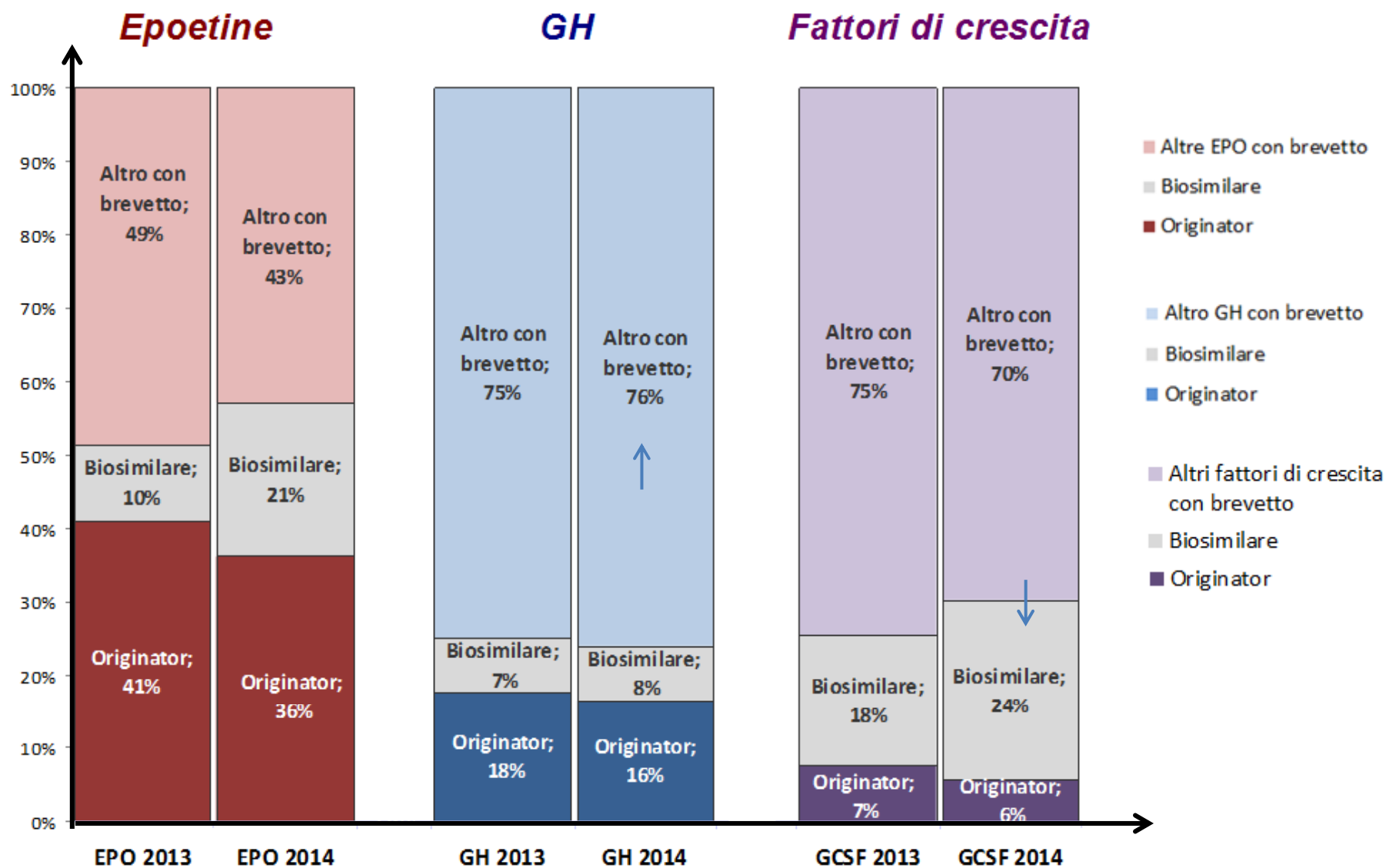
**PASSATO**

FUTURO

**PRESENTE**

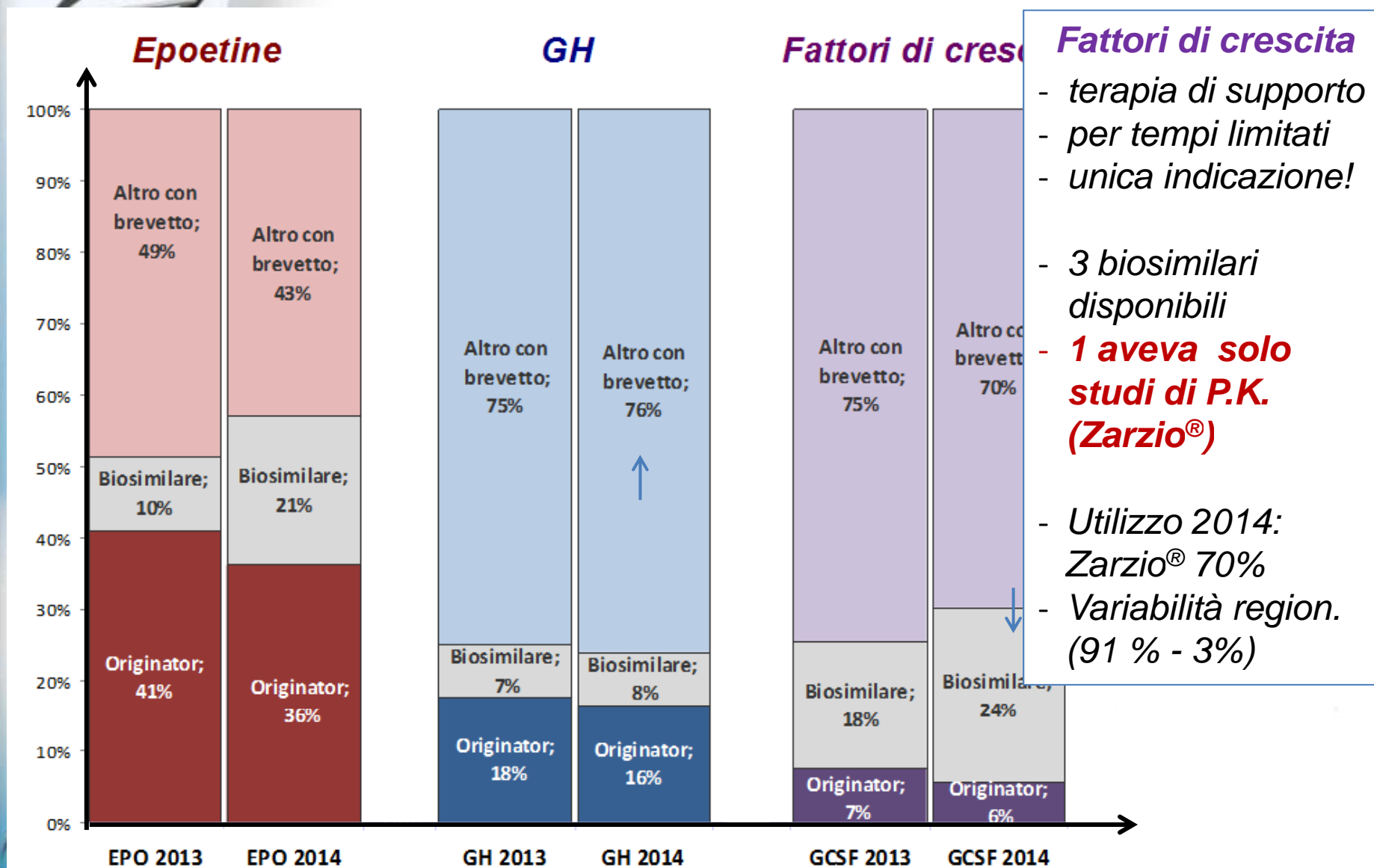
- ***Biosimilari di EPO alfa***
  - *Binocrit Sandoz 28 agosto 2007*
  - *Retacrit Hospira 18 dicembre 2007*
- ***Biosimilari di genotropin***
  - *Omnitrope Sandoz 12 April 2006*
- ***Biosimilari di filgrastim***
  - *Nivestim Hospira 8 giugno 2010*
  - *Tevagrastim 15 Settembre 2008*
  - *Zarzio Sandoz 6 febbraio 2009*

# Uso di biosimilari in Italia 2013-14 - DDD %



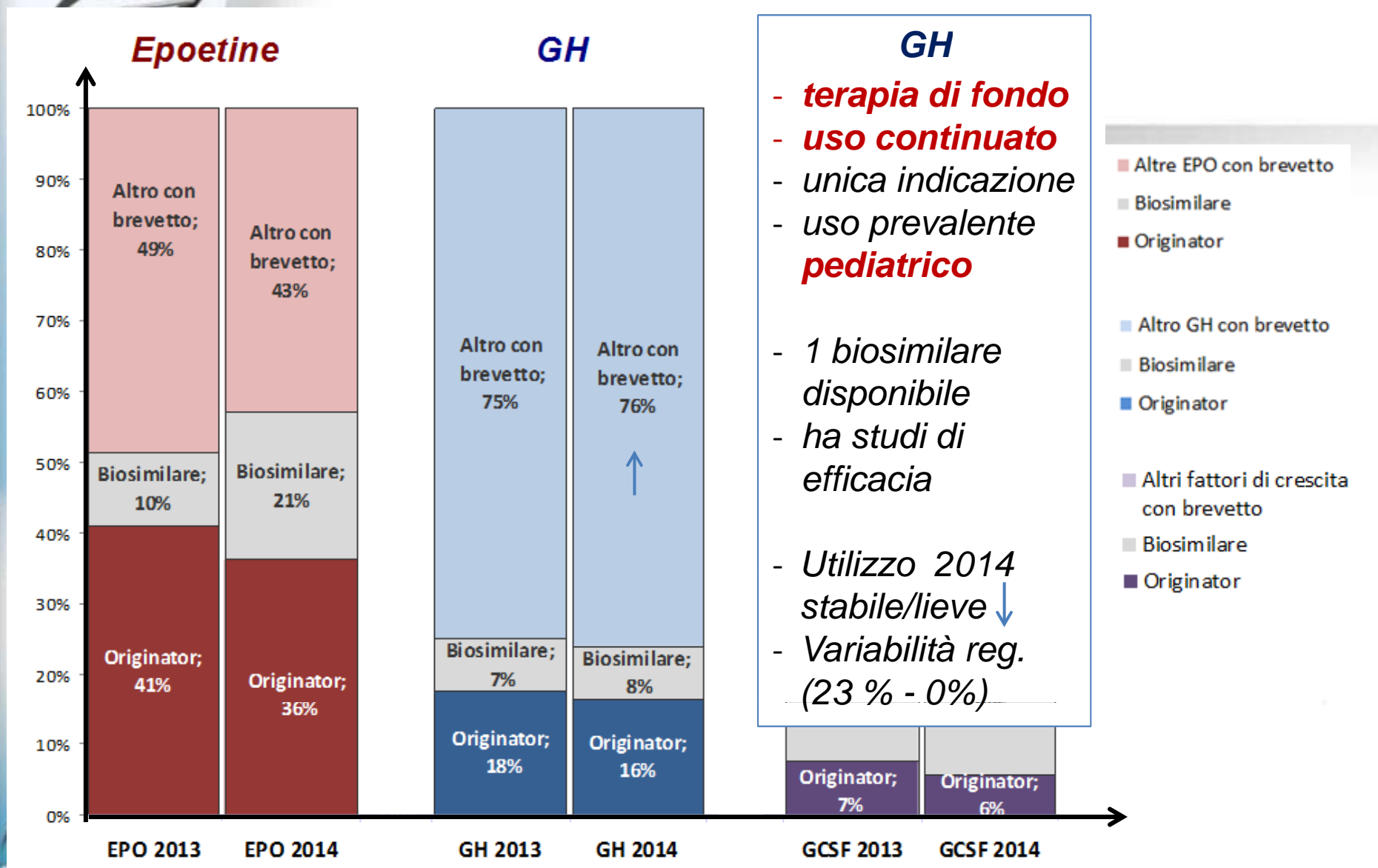
Fonte: Ministero della Salute - tracciabilità del farmaco

# Uso di biosimilari in Italia 2013-14 - DDD %



Fonte: Ministero della Salute - tracciabilità del farmaco

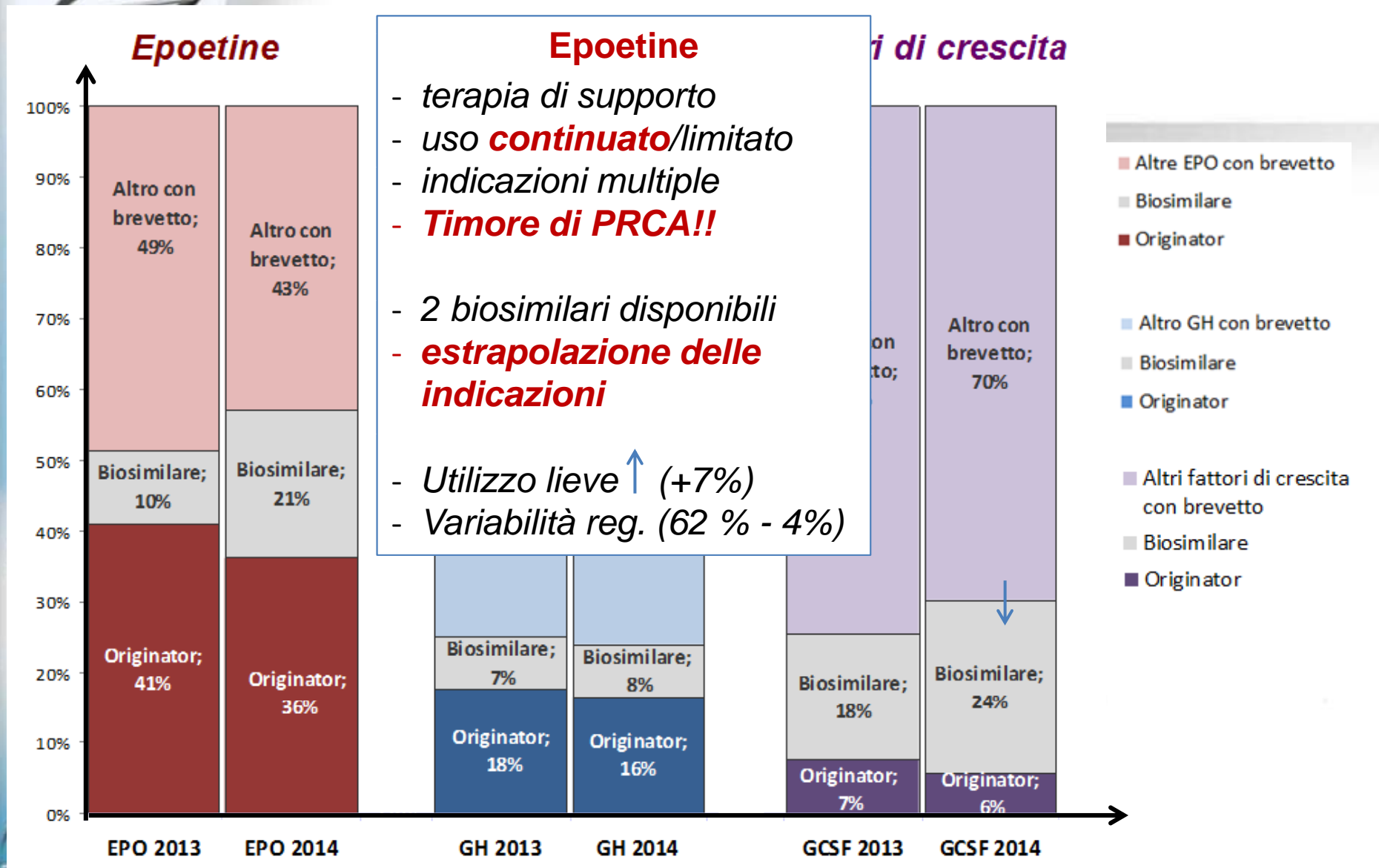
# Uso di biosimilari in Italia 2013-14 - DDD %



Fonte: Ministero della Salute - tracciabilità del farmaco



# Uso di biosimilari in Italia 2013-14 - DDD %



Fonte: Ministero della Salute - tracciabilità del farmaco

# Studi sulla sicurezza

Marin et al. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* (2014) 1:34  
DOI 10.1186/s40697-014-0034-5



*Epoetine*

REVIEW

Open Access

Efficacy and safety data of subsequent entry biologics per systematic review

Michallet et al. *BMC Cancer* 2014, 14:503  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/503>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Judith Genevieve Marin<sup>1</sup>, M

BiOsimilaRs in the management of anaemia secondary to chemotherapy in HaEmatology and Oncology

**Results From a Safety Study of Patients With Renal Anemia Receiving the Biosimilar Retacrit™ / Silapo™ (Epoetin Zeta): The PASCO I Study**  
Dellanna F, Fluck R, Lonnemann G, et al.

**Key messages:**

- PASCO I is a Post-Authorization Safety Cohort study for the treatment of renal anaemia
- Hospira conducted this study in conjunction with post-approval commitment to the European Medicines Agency
- The primary objective was to determine the incidence of adverse events in patients being treated with Retacrit™
- The PASCO I study contributes significantly to the understanding of the safety profile of Retacrit™ / Silapo™ (epoetin zeta) in patients with renal anaemia
- PASCO I demonstrates a pattern of adverse events consistent with the known safety profile of epoetin zeta products in the EU. Importantly, no cases of thrombotic thrombocytopenic syndrome were observed
- Hospira and STADA Arzneimittel AG are currently conducting a Phase III safety study (PASCO II) intended to further the safety profile of Retacrit™ / Silapo™ in 6700 European patients being treated

## Switching from originator to biosimilar erythropoietins

Despite recent national regulations attempting to increase the use of biosimilar erythropoietins, prescribing is still insufficient in Italy. The reasons for the under-prescription have not been fully understood. We retrospectively analysed all the prescriptions for both non-dialysis-dependent and dialysis patients secondary to chronic kidney disease in our facility. Final data concerning 2711 patients show that all switches from originators to biosimilars were well tolerated and are associated with a favourable safety profile.

Originator	Biosimilar (mg)	Number of prescriptions	Number of patients
Eporein	400	48	1098
Retacrit	235	15	13
Silapo	326	41	1

Table 1. Number of prescribed epoetins

Support Care Cancer (2013) 21:2925–2932  
DOI 10.1007/s00520-013-1911-7

REVIEW ARTICLE

*Filgrastim*

Clinical experience with Zarzio® in Europe: what have we learned?

Pere Gascón · Hans Tesch · Karl Verpoort · Maria Sofia Rosati ·

Nello Michi

ORIGINAL ARTICLE

Safety and efficacy of granulocyte colony-stimulating factor biosimilars in engraftment after autologous stem cell transplantation for haematological malignancies: a 4-year, single institute experience with different conditioning regimens

**Oncology Research and Treatment**

Original Article

Oncol Res Treat 2015;38:146–152  
DOI: [10.1159/000381318](https://doi.org/10.1159/000381318)

Received: September 09, 2014  
Accepted: February 02, 2015  
Published online: March 31, 2015

**Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Neutropenia with the Biosimilar Filgrastim: A Non-Interventional Observational Study of Clinical Practice Patterns**

Hans Tesch<sup>a</sup> · Thomas Ulshöfer<sup>b</sup> · Ursula Vehling-Kaiser<sup>c</sup> · Bertram Ottillinger<sup>d,e</sup> · Dietmar Bulenda<sup>e</sup> · Matthew Turner<sup>f</sup>

er et al. *BMC Cancer* 2013, 13:547  
[www.biomedcentral.com/1471-2407/13/547](http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/547)



STUDY PROTOCOL

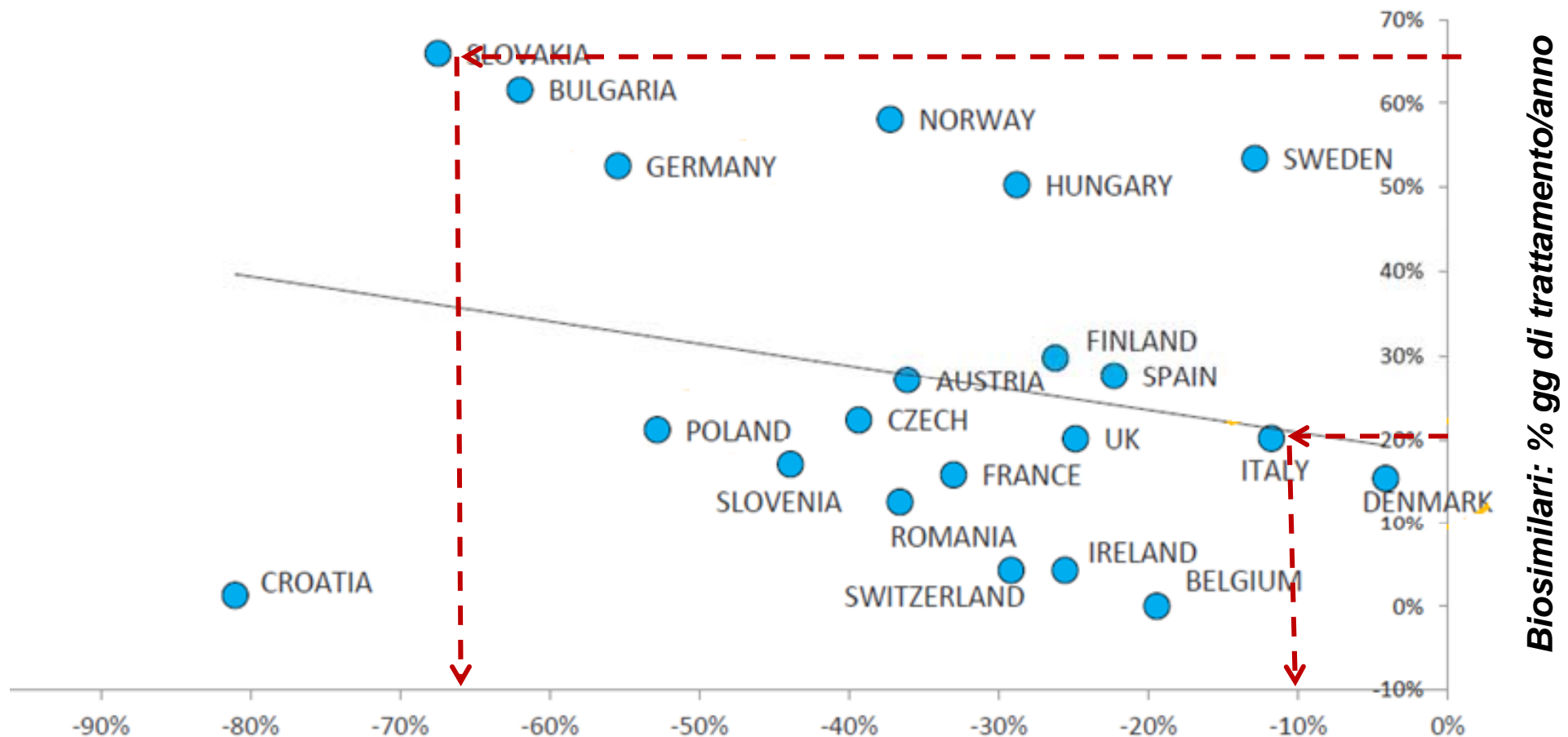
Open Access

Study design: two long-term observational studies of the biosimilar filgrastim Nivestim™ (hospira filgrastim) in the treatment and prevention of chemotherapy-induced neutropenia

Didier Kamioner<sup>1\*</sup>, Stefan Fruehauf<sup>2</sup>, Frédéric Maloisei<sup>3</sup>, Laurent Cals<sup>4</sup>, Stéphane Lepretre<sup>5</sup> and Christian Berthou<sup>6</sup>

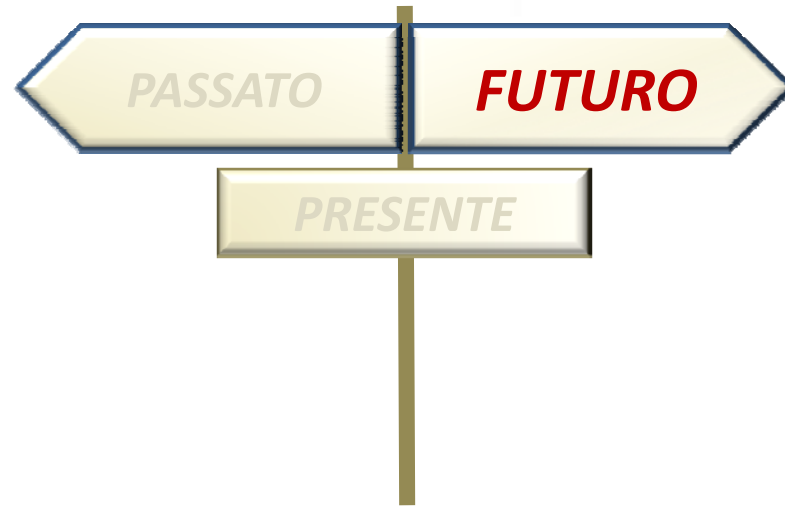


# Biosimilari: correlazione fra consumi e prezzi 2013 vs. 2006



**Riduzione % dei prezzi rispetto al 2006**







# *I dubbi ricorrenti*

- *I biosimilari sono veramente sovrapponibili agli originator? - **sovrapponibilità** -*
- *È utile/necessario un RCT specifico per ogni indicazione terapeutica approvata? - **trasferimento delle indicazioni** -*
- *A chi prescriverli? Ai pazienti naive o anche ai pretrattati? - **shift** -*
- *Ci sono differenze nella scelta del farmaco fra un uso limitato nel tempo o un uso continuativo, oppure fra un trattamento di supporto e una vera e propria terapia?*

# due mondi paralleli

## Farmaco biologico/Biotechnologico



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

### Herceptin

Procedural steps taken and scientific information after the authorisation

Application number	Scope	Opinion/ Notification issued on	Commission Decision Issued <sup>2</sup> / amended on	Product Information affected <sup>3</sup>	Summary
PSUSA/03010	Periodic Safety Update EU Single assessment - TRASTUZUMAB	10/04/2015	n/a		PRAC Recommendation - maintenance
1A/0091	B.II.c.2.a - Change in test procedure for an excipient - Minor changes to an approved test procedure	16/03/2015	n/a		
1I/0085	B.1.e.2 - Introduction of a post approval change management protocol related to the AS	26/02/2015	n/a		

<sup>1</sup> Notifications are issued for type I variations and Article 61(3) notifications (unless part of a group including a type II variation or extension application or a worksharing application). Opinions are issued for all other procedures.

<sup>2</sup> A Commission decision (CD) is issued for procedures that affect the terms of the marketing authorisation (e.g. summary of product characteristics, annex II, labelling, package leaflet). The CD is issued within two months of the opinion for variations falling under the scope of Article 23.1(a) of Regulation (EU) No. 712/2012, or within one year for other procedures.

<sup>3</sup> SmPC (Summary of Product Characteristics), Annex II, Labelling, PL (Package Leaflet).

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom  
Telephone +44 (0)20 3660 6000 Facsimile +44 (0)20 3660 5520  
Send a question via our website [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 June 2015  
EMA/CHMP/309422/2015  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

### Assessment report

#### Inflectra

International non-proprietary name: Infliximab

Procedure No. EMEA/H/C/DD2778/DDDD

#### Note

Assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted.

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)


An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2015. Reproduction is authorized provided the source is acknowledged.

# Herceptin<sup>®</sup>: variazioni autorizzate da EMA dall'agosto 2000 ad oggi

II/000	active substance	of the SPC due in particular to new quality, pre-				with Herceptin and for at least 6 months after treatment
N/000	IA/0032					
I/000	II/0028	B.I.a.1.c - Change in the manufacturer of AS or of a starting material/reagent/intermediate for AS - The proposed manufacturer uses a substantially different route of synthesis or manufacturing conditions				
II/000	IB/0031	IB/0072 B.II.c.2.d - Change in test procedure for an excipient - Other changes to a test procedure (including replacement or addition)	16/10/2013	n/a		
I/000	IA/0030	IB/0071/G This was an application for a group of variations.	16/10/2013	n/a		
II/000	II/0026	B.II.c.4.z - Change in synthesis or recovery of a non-pharmacopoeial or novel excipient - Other variation B.II.c.2.d - Change in test procedure for an excipient - Other changes to a test procedure (including replacement or addition) B.II.c.2.a - Change in test procedure for an excipient - Minor changes to an approved test procedure				
I/000	II/0025	X/0060 Addition of a new pharmaceutical form "solution for injection" for the use of 600mg/5ml (new strength) as subcutaneous use (new route of administration) in the approved breast cancer indications.	27/06/2013	26/08/2013	SmPC, Labelling and PL	
II/000	IA/0024	Annex I_2.(d) Change or addition of a new pharmaceutical form				
I/000	II/0021	IB/0066/G This was an application for a group of variations.	12/04/2013	n/a		
II/000		B.I.a.2.a - Changes in the manufacturing process of the AS - Minor change in the manufacturing process of the AS B.I.a.2.a - Changes in the manufacturing process of				



*Herceptin® : alcune delle variazioni autorizzate da EMA dall'agosto 2000 ad oggi*

**12** *Modifiche maggiori nel processo di produzione del principio attivo*

*Le modifiche minori sono almeno una ventina!!*

**1** *Estensione di sede di produzione*

**1** *Trasferimento della produzione da Genentech (USA) a Roche (D)*

**1** *Cambio della via di somministrazione*

**tutte** *Le nuove indicazioni/estensioni di indicaz.*



# *Il caso del cambio della via di somministrazione di un originator: il **trastuzumab** (Herceptin®)*

**Trastuzumab**  
**e.v.**

**Trastuzumab**  
**s.c.**

## ***Alcuni quesiti:***

- *fareste lo shift alla formulazione s.c. in una paziente già in trattamento e.v.?*
- *è accettabile mutuare le indicazioni al setting metastatico dalla formulazione ev?*
- *nella promozione del prodotto s.c. il percorso registrativo viene presentato?*

*clinica*

**Esercizio di comparabilità**

# *I dubbi ricorrenti*

*gli studi registrativi del biosimilare di infliximab:*

- ***1 studio di farmacocinetica: RCT in doppio cieco vs Remicade su 250 pz. con spondilite anchilosante***
- ***2 studi di efficacia:***
  - *un piccolo RCT pilota per facilitare il trial vero e proprio*
  - *un RCT in doppio cieco vs Remicade su 606 pz. con artrite reumatoide*

# *I due mondi a confronto*

## *la qualità degli studi registrativi*

### **certolizumab**

*2 RCT in doppio cieco vs placebo.  
1 su **982 pz (3 gruppi) con AR attiva e risposta inadeguata a MTX di 52 sett.**  
(dalla 16° era possibile abbandonare il gruppo a cui si era stati randomizzati quindi si perdeva il cieco)  
(farmaco da ricostituire)*

*1 su **619 pz (3 gruppi) con AR e risposta inadeguata a MTX di 24 sett.**  
(farmaco pronto all'uso)*

*Esiti primari:*

- 1. % d pz. con risposta (ACR<sub>20</sub> a sett.24) entrambi gli studi*
- 2. progressione RX alla 52° sett. rispetto al baseline (solo il 1°)*

### **infliximab biosimilare**

*1 RCT in doppio cieco di equivalenza vs Remicade  
(margine di eq.:  $\pm 15\%$ )  
su 606 pz. (2 gruppi)  
**con AR attiva e risposta inadeguata a MTX**  
(viene aperto cieco a 30 sett. poi fino a 54° in cieco solo per paz. e valutatori).*

*Esito primario:*

*% di pz con risposta  
(ACR20 a sett.30)*



## *I dubbi ricorrenti*

### ***Il problema del trasferimento di indicazioni senza studi ad hoc***

*Ad esempio i dubbi del gastroenterologo  
o del dermatologo che vedono trasferire  
i risultati degli studi su artrite reumatoide  
e (spondilite anchilosante)  
rispettivamente a  
M. di Crohn, rettocolite ulcerosa e  
psoriasi.*

# EMA estende le indicazioni sulla base dei risultati dell'esercizio di comparabilità:



- **Caratteristiche fisico-chimiche**
- **Attività biologica (13 pagine)**
- Dati di FK (pz.con SA)
- Dati di efficacia (pz. con AR)
- Dati di sicurezza (tutti gli studi)

Test su: **Caratteristiche chimico-fisiche:**  
Struttura, purezza, contenuto proteico, glicosilazione.

Differenze considerate trascurabili, eccetto per le differenze **nei livelli di glicani afucosilati** che sono state valutate nella parte di attività biologica.

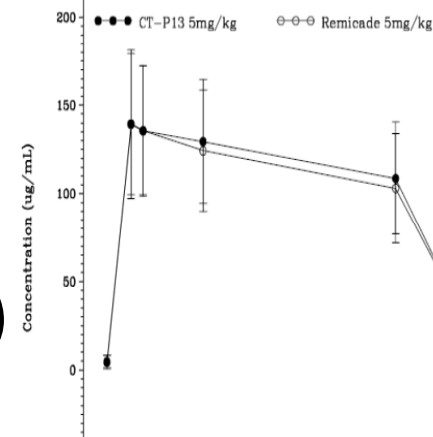
Test su: **Attività biologica (neutralizzazione di TNF $\alpha$  e attivazione della risposta immune) 33 studi in vitro di farmacodinamica**

- I diversi livelli di fucosilazione (assenza o bassi livelli di fucosio) fra i due prodotti non inficiano l'affinità di legame per recettore del TNF $\alpha$ .
- **Differenze trascurabili nel binding verso i recettori TNF $\alpha$  su Natural Killer e neutrofili derivanti da pz con morbo di Crohn e donatori sani.**
- **Attivazione risposta immune confrontabile in cell da pz . con morbo di Crohn (in particolare nel saggio ADCC nel circolo ematico).**

# EMA estende le indicazioni sulla base dei risultati dell'esercizio di comparabilità:



- Caratteristiche fisico-chimiche
- Attività biologica
- **Dati di Farmacocinetica**
- Dati di efficacia (pz. con AR)
- Dati di sicurezza (tutti gli studi)



“Based on the robust comparisons of the physicochemical and in

**L’obiettivo non è dimostrare efficacia e sicurezza del nuovo farmaco, ma che i 2 farmaci sono simili**

for extrapolation to all other indications of Remicade

→ **La ditta produrrà un RCT (in doppio cieco) nei pz con morbo di Crohn**



# L'esercizio di comparabilità per la glargine biosimilare

**Glargine  
originator**

**Glargine  
biosimilare**

## **Alcune motivazioni per lo switch:**

- molecola **semplice**, con indicazione unica
- è una proteina **non glicosilata**
- è stata oggetto di **innovazione incrementale**
  - → **switch inconsapevoli** (brevetti evergreen)
- Gli studi di fase III sono stati condotti effettuando switch dalla insulina in terapia a quella in studio
- La **prima insulina** estrattiva è stata prodotta dalla **Lilly** nel 1923 così come il **primo biosimilare!** (molecola ben conosciuta dal produttore!)

# Una riflessione sui 2 mondi paralleli:

*I **farmaci di marca** spesso sono registrati con studi di NON inferiorità o vs P*

*Nella pratica clinica **si accettano come novità** farmaci che hanno dimostrato di essere non migliori o difficilmente collocabili rispetto allo standard di cura, mediamente **più costosi***

***Si esaltano le uguaglianze***

*I **biosimilari** sono registrati con un esercizio di comparabilità per qualità, efficacia e sicurezza che deve dimostrare l'equivalenza rispetto all'originator*

*Nella pratica clinica **non si accetta come simile** un prodotto che può essere anche un po' meglio dell'originator pur **costando di meno***

***Si esaltano le differenze***

# *Alcune considerazioni finali sui «primi biosimilari»*

- *I criteri usati da EMA per definire la “biosimilarità”*
- *L’esperienza clinica maturata per i primi biosimilari dal 2006 ad oggi*
- *L’assenza di segnalazioni di una maggior frequenza di eventi avversi*
- *L’assenza di eventi avversi specifici per i biosimilari*
- *L’assenza di dati su problematiche di attivazione immunologica*

***Dovrebbero indurre a considerare la possibilità di passare dall’originator al biosimilare anche nei pazienti già in trattamento***

*....E per i biosimilari in arrivo?  
come colmare lo svantaggio rispetto agli originator?*

## **Condividere**



- *Iniziare per tempo un'opera di informazione/sensibilizzazione dei clinici*
- *Presentare/discutere i risultati dell'esercizio di comparabilità*
- *Rispondere alle obiezioni*
- *Condividere e implementare raccomandazioni sull'uso dei biosimilari*

## **Costringere (!)**

*La differenza fra condividere e costringere sta nel rispetto della capacità del clinico di scegliere.*

# Cosa abbiamo condiviso con i Clinici



Linee guida terapeutiche / 2

## Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto

con particolare riferimento  
ai farmaci biologici

### Quesito 4

Qual è il posto in terapia per i farmaci anti-TNF alfa, quali i criteri di scelta nella pratica clinica?

Quali i dati di sicurezza per i farmaci anti-TNF alfa?

#### RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate (vedi Tabella 4) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che attualmente i dati di efficacia e sicurezza più numerosi sono disponibili per gli anti-TNF alfa e pertanto **raccomanda di iniziare il trattamento con farmaco biologico utilizzando un anti-TNF alfa, in combinazione con MTX** (se non controindicato e se tollerato), nei pazienti con AR che rispondono ad entrambi i seguenti requisiti (vedi quesito 3):

- fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD di 1° scelta
- AR in fase attiva o con danno strutturale progressivo

All'interno della classe degli anti-TNF alfa in assenza di studi di confronto diretto e sulla base delle attuali evidenze sul loro uso nel lungo termine (registri), il gruppo di lavoro raccomanda di

All'interno della classe degli anti-TNF alfa in assenza di studi di confronto diretto e sulla base delle attuali evidenze sul loro uso nel lungo termine (registri), il gruppo di lavoro raccomanda di considerare:

- adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab (o un loro biosimilare), come farmaci di riferimento. **Adalimumab, etanercept, infliximab** ad oggi presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza.

In assenza degli elementi clinici sopra indicati, la scelta tra i diversi farmaci nel singolo paziente, dovrà considerare quello con il **migliore rapporto costo/beneficio**, nel rispetto delle preferenze del paziente.

**Il gruppo di lavoro NON raccomanda l'uso di certolizumab in monoterapia** in quanto supportato da un unico studio e dai risultati di un'analisi per sottogruppi.