

# PROGRAMMA

Convegno Regionale **AIOM BASILICATA**



**14.00** Saluti di benvenuto

Presentazione dell'incontro  
*A. Tartarone (Rionero in Vulture, PZ),  
M. Aieta (Rionero in Vulture, PZ)*

## **I SESSIONE**

*Moderatori: M. Aieta (Rionero in Vulture, PZ),  
P. Musto (Rionero in Vulture, PZ)*

**14.30** Farmacologia dei biosimilari  
*R. Lerosé (Rionero in Vulture, PZ)*

**15.00** I biosimilari in oncologia  
*M.G. Rodriguez (Rionero in Vulture, PZ)*

**15.30** I biosimilari in ematologia  
*L. Marano (Rionero in Vulture, PZ)*

**16.00** Discussione

## **II SESSIONE**

*Moderatori: M. Susi (Matera), D. Bilancia (Potenza)*

**16.30** Position Paper AIOM SIF SIFO CIPOMO  
*A. Tartarone (Rionero in Vulture, PZ)*

**17.00** Criticità  
*M. Landriscina (Foggia)*

**17.30** Risultati della Consensus sui farmaci biosimilari  
svoltasi a Bari a giugno 2019  
*V. Lorusso (Bari)*

**18.00** Discussione in tavola rotonda  
con i responsabili delle oncologie  
e delle farmacie  
territoriali della Basilicata  
*Conduzione:  
A. Capobianco  
(Rionero in Vulture, PZ)*

**18.30** Conclusioni  
*A. Tartarone  
(Rionero in Vulture, PZ)*



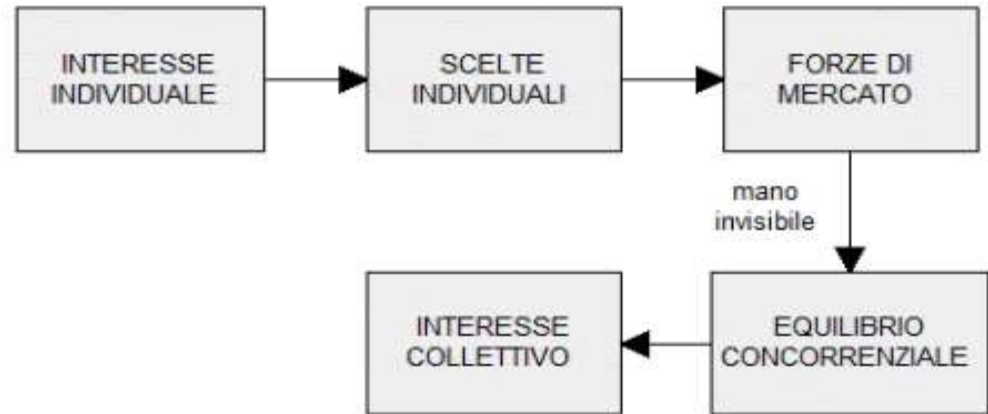
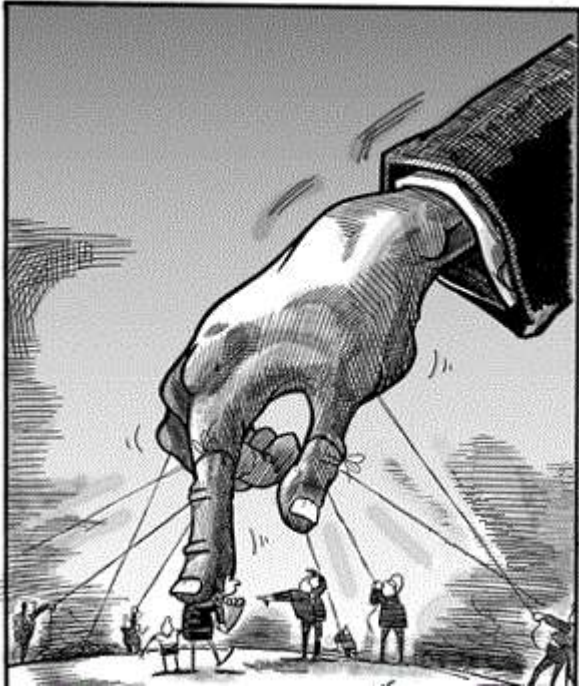
**FOCUS  
SULL'IMPIEGO DEI  
BIOSIMILARI**

A microscopic view of red blood cells (erythrocytes) in a blood vessel. The cells are shown as biconcave discs, some in focus and others blurred in the background. A large blue arrow with a white outline points from the left towards the right, containing the title text.

# I biosimilari in Ematologia

Dottorssa Luana Marano

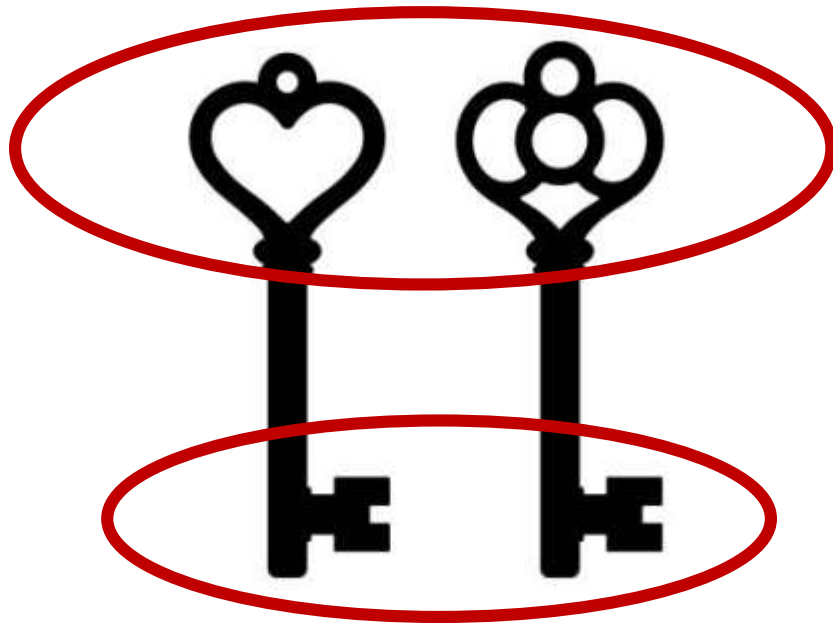
# La mano invisibile di Adam Smith



- Nel libero mercato la ricerca egoistica del proprio interesse porta vantaggio alla comunità (risultato non intenzionale)
- Vizi privati → pubbliche virtù

# Biosimilare

- Medicinale sviluppato in modo da risultare simile ad un medicinale biologico che è già stato autorizzato (medicinale di riferimento o originatore) (EMA set 2012)
- Autorizzato da EMA tramite procedura centralizzata, simile ad un prodotto biologico di riferimento già autorizzato per il quale sia scaduta la copertura brevettuale (AIFA)
- Prezzo inferiore almeno del 20% rispetto all'originatore (AIFA)



La parte non funzionale della molecola può avere alcune differenze di composizione e conformazione



La parte biologicamente attiva della molecola biosimilare ha la stessa composizione e conformazione della molecola originatrice



# Perché usare i biosimilari?

Costo minore del biosimilare, riduzione costo dell'originatore

Originatore	Biosimilare
scoperta	***
sviluppo	sviluppo
studi preclinici	studi preclinici
fase 1	fase 1
fase 2	***
fase 3	fase 3

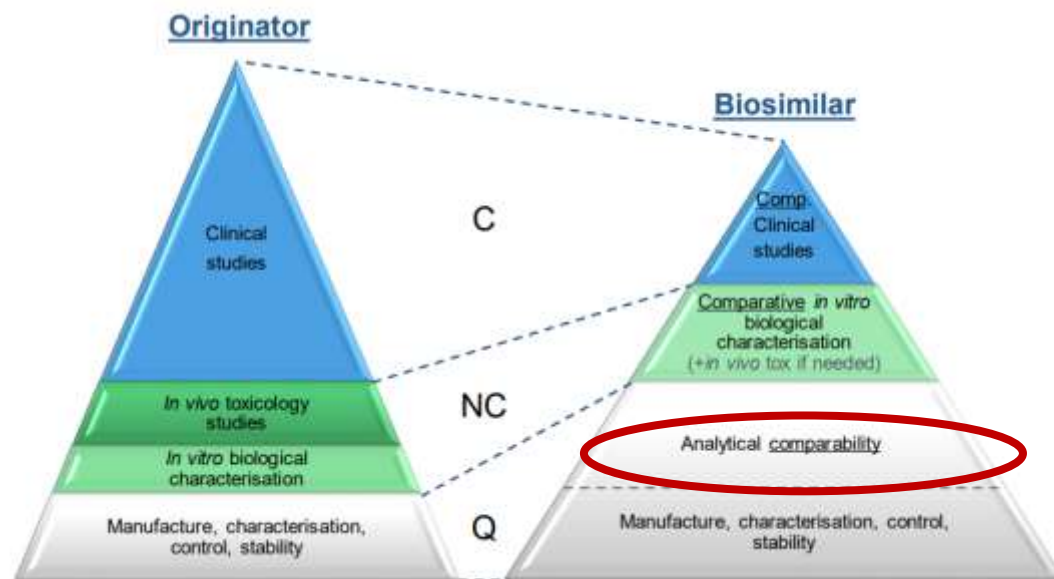
Current perspective on biosimilars J Ind Microbiol Biotechnol. 2019 Jul 17 Agbogbo at all

Profilo comparabile per qualità efficacia e sicurezza

costo X	costo 1/10 di X
tempo Y	tempo 6/10 di Y

Sistema sanitario potenzialmente più sostenibile

Interchangeability of Biosimilars – Position of Finnish Medicines Agency (FIMEA) 17 March 2016





**Triangolo nero** capovolto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo, con lo scopo di **incoraggiare attivamente** gli operatori sanitari e i cittadini a segnalare eventuali sospette reazioni avverse

## Il triangolino nero

### FARMACI CHE LO DOVRANNO RIPORTARE



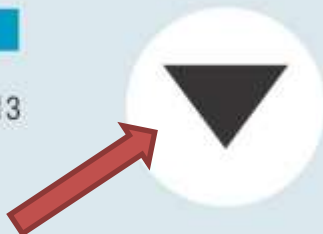
**105**

medicinali per cui sarà necessaria una sorveglianza extra (per possibili reazioni avverse)

### OBBLIGATORIETÀ



Dall'autunno 2013



### LE CATEGORIE



Farmaci autorizzati dopo l'1 gennaio 2011 che contengono nuovi principi attivi

Farmaci biologici per cui c'è una limitata esperienza dopo la messa in commercio

Farmaci con approvazione condizionata o approvati in circostanze eccezionali

Farmaci per cui l'azienda autorizzata all'immissione in commercio deve effettuare studi di sicurezza post-autorizzazione

ANSA-CENTIMETRI



POSITION PAPER FARMACI  
BIOSIMILARI 13.05.2013  
SECONDO CONCEPT PAPER SUI  
BIOSIMILARI 15.06.2016



DETERMINA AIFA N. 204 del 6.3.2014



LA LEGGE FINANZIARIA 2017 (L. 232  
dicembre 2016)



SECONDO POSITION PAPER SUI  
FARMACI BIOSIMILARI 27.03.2018



DETERMINA AIFA n. 818 del 30  
maggio 2018

- Introduzione concetto di intercambiabilità (anche nei pazienti già in trattamento)
- Divieto di sostituibilità automatica
- Medico prescrittore autore della decisione clinica
- Ruolo dei biosimilari: favorisce sostenibilità del SSN garantendo efficacia, sicurezza e qualità → utilizzo appropriato delle risorse



# Intercambiabilità vs sostituibilità

I medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti generici o equivalenti, il che esclude la sostituibilità automatica ... considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento, sia per i pazienti naive che per quelli già in cura

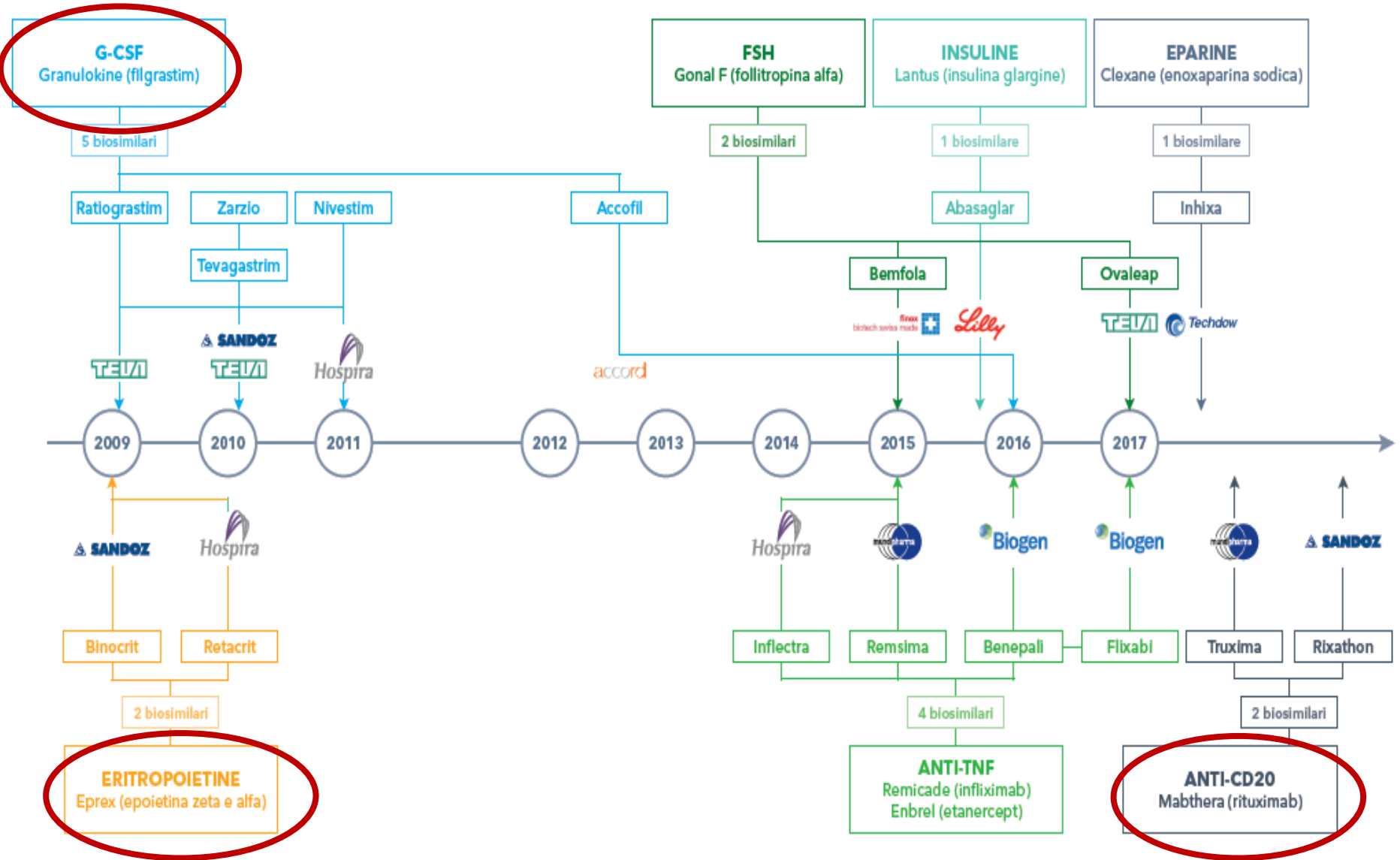
# Position Paper AIOM, SIF, SIFO, CIPOMO e Fondazione AIOM

Luglio 2018

La scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore (anche lo switch dei pazienti già in cura)



**...in Ematologia**




La progressione dei farmaci biosimilari in Italia. Fonte: IQVIA NID\_IMFIMFODPC, analisi IQVIA

# Epoietina alfa → Eprex

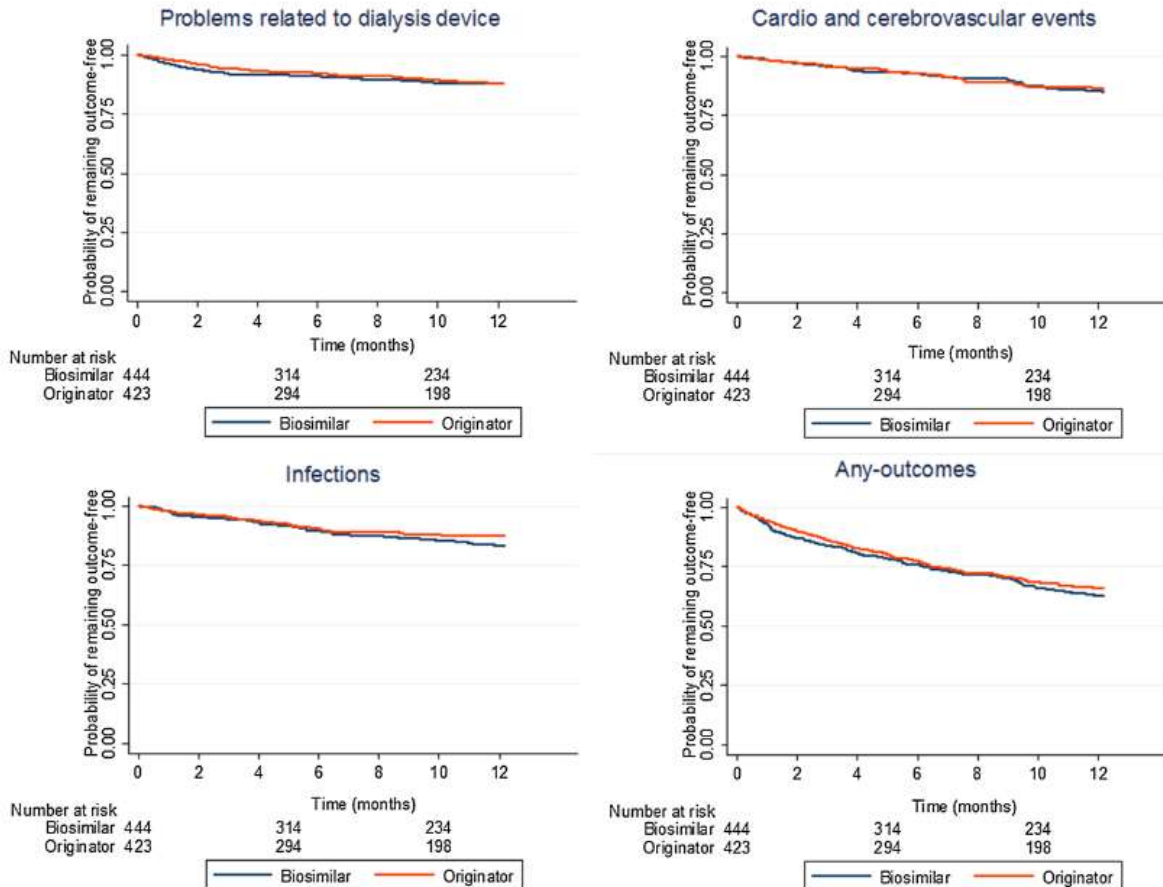
	EPREX
Anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti o pediatrici in dialisi e non	INDICAZIONI DA RCP
In pazienti adulti in chemioterapia	INDICAZIONI DA RCP
Pazienti adulti che fanno parte di un programma di predonazione per aumentare la quantità di sangue autologo	INDICAZIONI DA RCP
Pazienti adulti, che non presentino carenze di ferro, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore, ritenuti a elevato rischio di complicazioni da trasfusione	INDICAZIONI DA RCP
Sindromi mielodisplastiche	INDICAZIONI DA RCP
Data autorizzazione in Italia	02-mag-89
Data commercializzazione in Italia	03-mag-89

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

## Comparative Safety of Originator and Biosimilar Epoetin Alfa Drugs: An Observational Prospective Multicenter Study

Giovanna Stoppa<sup>1</sup> · Carmen D'Amore<sup>2</sup> · Anita Conforti<sup>1</sup> · Giuseppe Traversa<sup>3</sup> · Mauro Venegoni<sup>1</sup> · Maurizio Tagliatalata<sup>4</sup> · Roberto Leone<sup>1</sup>  · on behalf of the ESAVIEW Study Group

867 nefropatici utilizzatori di epoietina (originatore: N = 423; biosimilare: N = 444). I pazienti in trattamento con biosimilari erano più anziani (età mediana 76 vs 64 anni), con incidenza maggiore di aritmia (29.3 vs 22.5%), e una minore frequenza di candidati a trapianto (3.8 vs 18.2%). La Cox-regression analysis: assenza di aumento del rischio di sviluppare eventi avversi negli utilizzatori di biosimilari. Conclusioni: lo studio conferma un profilo di sicurezza comparabile tra formulazione originatore e biosimilare di epoietina alfa nei pazienti in trattamento dialitico.



	EPREX	BINOCRIT	ABSEAMED	RETACRIT
Anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti o pediatrici in dialisi e non	INDICAZIONI DA RCP	INDICAZIONI DA RCP	INDICAZIONI DA RCP	INDICAZIONI DA RCP
In pazienti adulti in chemioterapia	INDICAZIONI DA RCP	INDICAZIONI DA RCP	INDICAZIONI DA RCP	INDICAZIONI DA RCP
Pazienti adulti che fanno parte di un programma di predonazione per aumentare la quantità di sangue autologo	INDICAZIONI DA RCP	INDICAZIONI DA RCP	INDICAZIONI DA RCP	INDICAZIONI DA RCP
Pazienti adulti, che non presentino carenze di ferro, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore, ritenuti a elevato rischio di complicazioni da trasfusione	INDICAZIONI DA RCP	INDICAZIONI DA RCP	INDICAZIONI DA RCP	INDICAZIONI DA RCP
Sindromi mielodisplastiche	INDICAZIONI DA RCP	LEGGE 648/96	LEGGE 648/96	LEGGE 648/96
Data autorizzazione in Italia	02-mag-89	08-ago-07	28-lug-07	18-dic-07
Data commercializzazione in Italia	03-mag-89	31-gen-12	non in commercio	24-gen-08

EPREX è indicato per il trattamento dell'anemia sintomatica (concentrazione di emoglobina  $\leq 10$  g/dL) in adulti con sindromi mielodisplastiche (MDS) primarie a rischio basso o intermedio-1 e con bassa eritropoietina sierica ( $< 200$  mU/mL).

648/96

## SOLO ORIGINATORE



in pazienti **HIV** pluritrattati con anemia ( $Hgb < 8,5$  g/dL) nei quali l'uso di farmaci anemizzanti è l'unica terapia

Anemia ( $Hgb < 10$ g/dL o riduzione dell'emoglobina  $> 2$ g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pz che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato per il trattamento dell'infezione cronica da **HCV**



# Filgrastim → Granulokine

# ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne

# ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata

# mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC)

# in pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili)  $< 0,5 \times 10^9/l$  e una storia di infezioni gravi o ricorrenti

# per il trattamento della neutropenia persistente (CAN minore o uguale a  $1,0 \times 10^9/L$ ) in pazienti con infezione da HIV avanzata, quando non siano appropriate altre opzioni

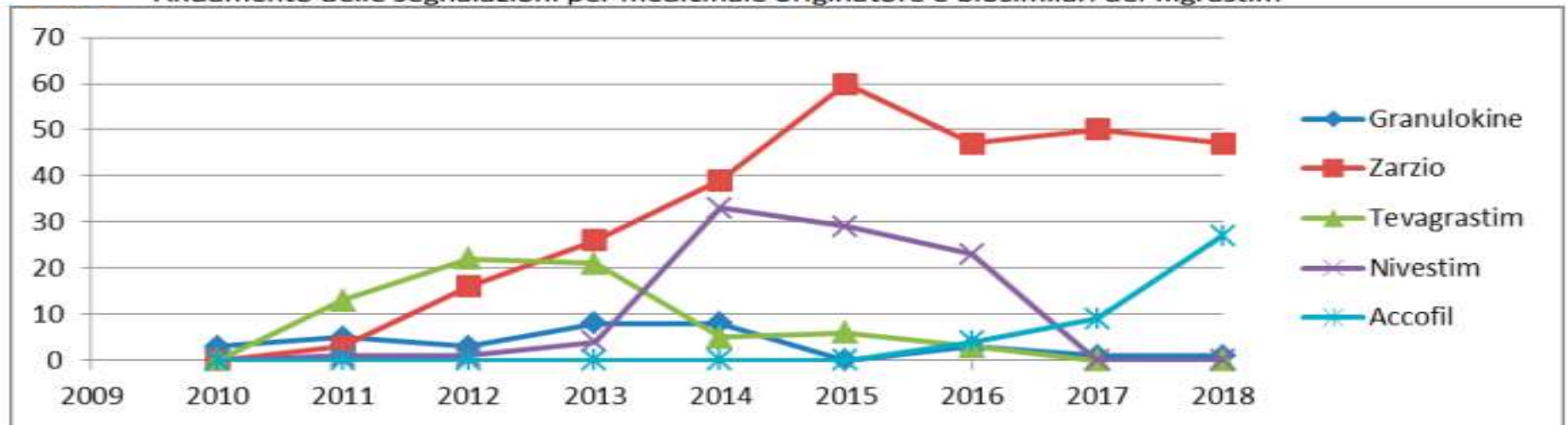
Nome	autorizzato EMA	autorizzato in Italia	commercializzato	indicazioni
<b><u>Granulokine-filgrastim</u></b>	13-dic-93	13-dic-93	13-dic-93	

Ratiograstim, Grastofil, Filgrastim Hexal: non in commercio in Italia

Agenzia Italiana del Farmaco  
Area Vigilanza Post-Marketing

MEDICINALI BIOSIMILARI  
Analisi di sicurezza

Andamento delle segnalazioni per medicinale originatore e biosimilari del filgrastim





# MEDICINALI BIOSIMILARI

## Analisi di sicurezza



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

LUGLIO 2019

In merito alla gravità delle reazioni avverse segnalate la proporzione di quelle gravi per tutti i medicinali, originatore e biosimilari (ad eccezione di Nivestim), è superiore ai valori generali di tutte le segnalazioni presenti nel database: Granulokine (80%), seguito da Accofil (62,5%), Zarzio (50%), Tevagrastim (50%) e Nivestim (18,3%).

L'originatore non sembra essere stato utilizzato nel 2018, si rilevano differenze territoriali nell'uso dei differenti biosimilari e, nell'ambito dell'utilizzo dello stesso biosimilare, si notano ampie variazioni nei tassi di segnalazione regionali.

MedDRA SOC	Accofil	Granulokine	Nivestim	Tevagrastim	Zarzio
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	16	3	27	3	77
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	6		12		32
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	6	1	44	3	28
Infezioni ed infestazioni	1		1		2
Patologie gastrointestinali	4		13		12
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	5		3		12
Patologie del sistema nervoso	3	2	5	1	12
Esami diagnostici	1				
Problemi di prodotto	1		1		
Patologie dell'occhio					1
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura					1
Patologie del sistema emolinfopoietico	16		8	1	37
Patologie vascolari	1	2	1		6
Patologie cardiache	1		2		1
Disturbi del sistema immunitario	1		1		6
Patologie renali e urinarie					2
Patologie dell'orecchio e del labirinto					1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			2		2
Totale	40	5	82	6	144

## SOLO ORIGINATORE

648/96



Neutropenia (neutrofili  $< 750/L$ ) nei pazienti **trapiantati di fegato** o con diagnosi clinica di cirrosi, che ricevono interferone standard o peghilato in ionoterapia o in combinazione

Neutropenia (neutrofili  $< 750/L$ ) nei pazienti **trapiantati di rene**



# *Italian Bone Marrow Donor Registry*

STANDARD di FUNZIONAMENTO

del Programma nazionale Italiano di donazione di Cellule  
Staminali Emopoietiche da non familiare

Versione XXI: 9 aprile 2018

## **13 DONATORI ADULTI DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE**

13.4.8.2.3 Il G-CSF viene somministrato, per via sottocutanea, alla dose massima giornaliera di  $10\mu\text{g}/\text{Kg}$  di peso corporeo del donatore.

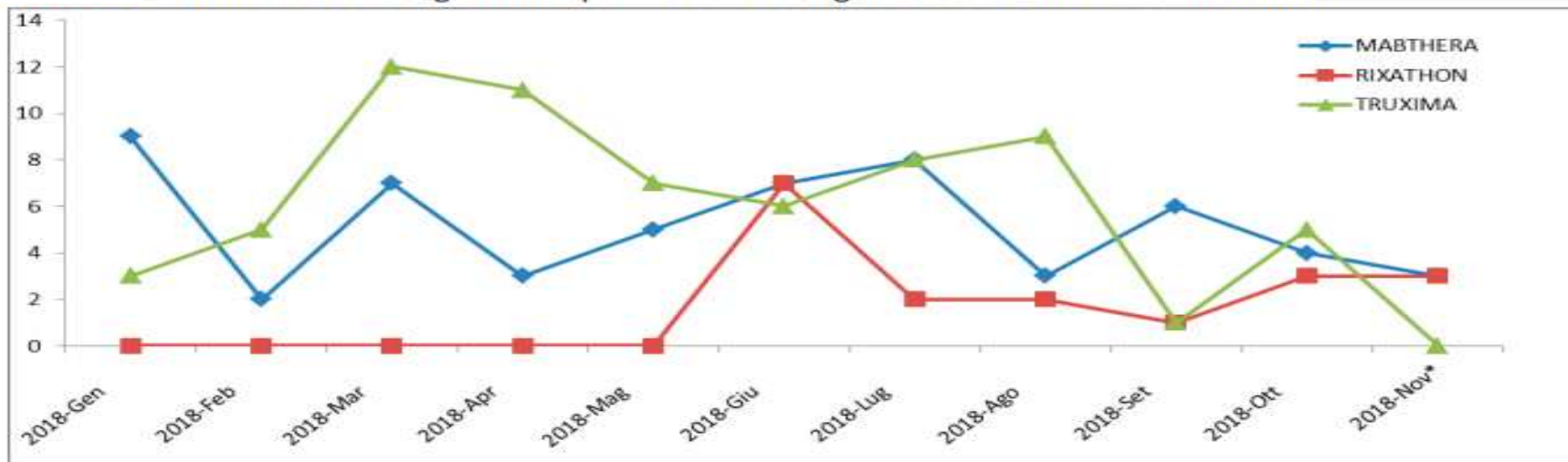
Non è consigliato l'uso del G-CSF biosimilare.

# Rituximab → MabThera

- Autorizzato 2 giugno 1998
- LNH follicolare, LNH diffuso a grandi cellule B, LLC, LNH CD20+, artrite reumatoide, granulomatosi di Wegener e poliangite microscopica

Nome	autorizzato EMA	autorizzato in Italia	commercializzato	indicazioni
Mabthera- Rituximab	02-giu-98	02-giu-98	02-giu-98	

- Andamento delle segnalazioni per medicinale originatore e biosimilari del rituximab



MedDRA SOC	MABTHERA	TRUXIMA	RIXATHON
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	21	22	6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	18	17	11
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	10	27	4
Patologie vascolari	10	16	2
Patologie gastrointestinali	7	14	4
Patologie cardiache	7	5	2
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	3	11	
Infezioni ed infestazioni	8	4	
Patologie del sistema nervoso	5	5	2
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	3	8	
Patologie del sistema emolinfopoietico	5	4	1
Disturbi del sistema immunitario	1	2	1
Patologie dell'occhio	3		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1	1	
Disturbi psichiatrici		2	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1		
Patologie epatobiliari		1	
Esami diagnostici		1	
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	1		

Primi dieci termini riportati con maggiore frequenza per ogni medicinale nel 2018.

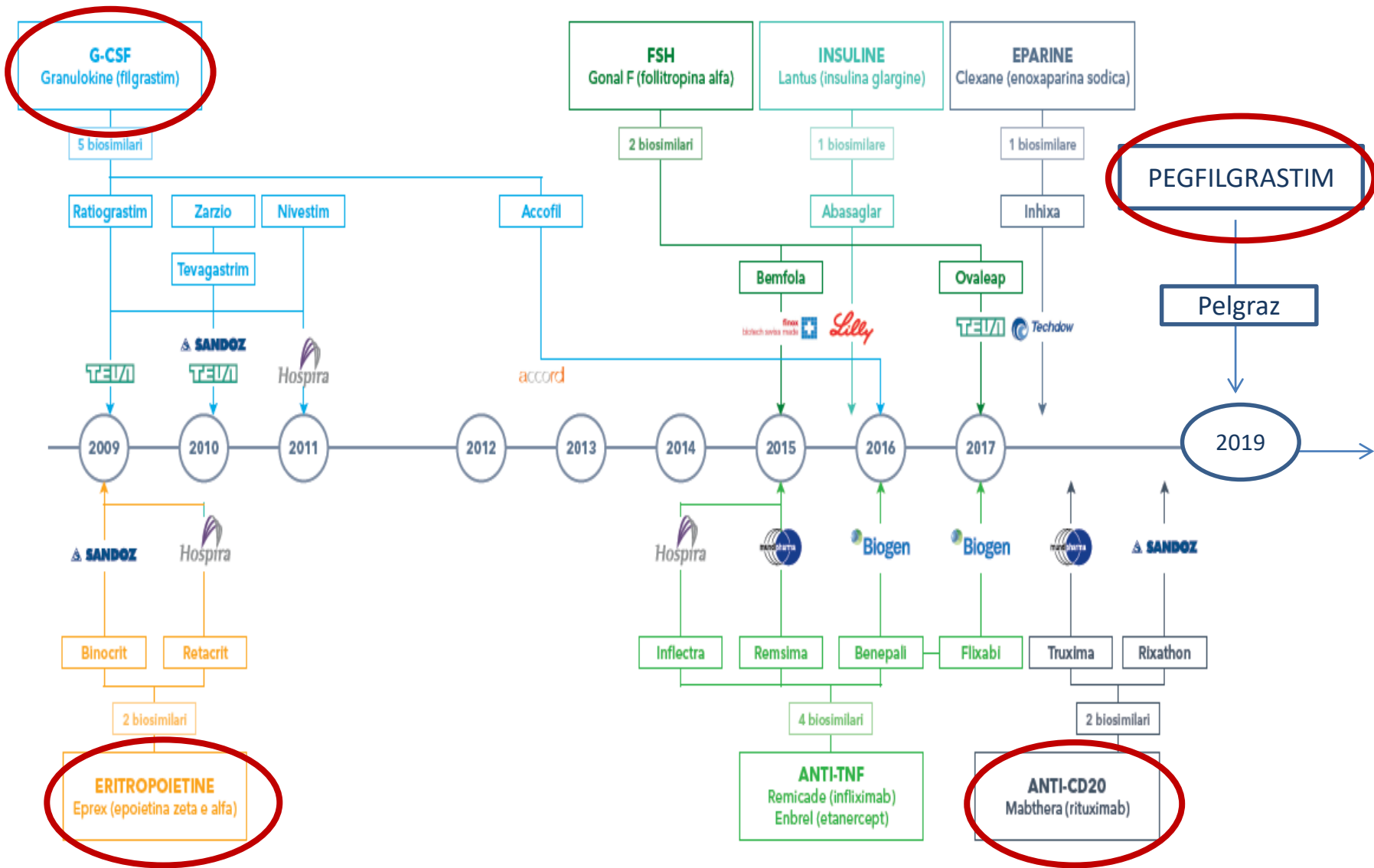
La percentuale di segnalazioni gravi è molto simile per MabThera (44%) e Truxima (43%) mentre appare ridotta per Rixathon (22%). I dati disponibili per un confronto sono limitati al 2018. In tutte le regioni in cui risultano utilizzati sia originatore che biosimilare si nota un tasso di segnalazione più elevato per quest'ultimo, ma con grandi differenze tra una regione e l'altra. In merito all'andamento delle segnalazioni e all'analisi qualitativa delle reazioni segnalate, va osservato che il biosimilare è appena entrato in commercio, per cui un aumento delle segnalazioni è un fenomeno atteso.



INDICAZIONI TERAPEUTICHE AUTORIZZATE	BIOSIMILARE EV	ORIGINATOR EV	ORIGINATOR SC
Pazienti affetti da linfoma follicolare al III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione con chemioterapia	Sì	Sì	Sì
In monoterapia in pazienti con linfoma follicolare al III-IV stadio chemo resistenti o alla seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia	Sì	Sì	No
Pazienti affetti da linfoma non-Hodking CD20+, diffuso a grandi cellule B, in associazione con chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone)	Sì	Sì	Sì
In associazione con chemioterapia nei pazienti con leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria	Sì	Sì	No



INDICAZIONE	MEDICINALE
LNH follicolare	Rituximab biosimilare EV
LNH follicolare in monoterapia	Rituximab biosimilare EV o Rituximab SC* *in gruppi di pazienti selezionati secondo preferenze del paziente e con richiesta motivata
LNH CD20+ associato a CHOP o altra chemio	Rituximab biosimilare EV
LLC associato a chemio	Rituximab biosimilare EV



# PegFilgrastim → Neulasta

# ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne

22/08/2002 approvato EMA → in commercio in Italia dal 03/01/2011

# Biosimilare → Pelgraz

Human medicine European public assessment report (EPAR): Pelgraz (updated)

Pegfilgrastim, Neutropenia

Date of authorisation: 21/09/2018, ▼, (B), Revision: 3, Authorised, Last updated: 27/08/2019

Authorisation) Pelgraz **pegfilgrastim** On 26 July 2018, the Committee ... active substance of Pelgraz is **pegfilgrastim**, an immunostimulant (ATC ... reference product Neulasta (**pegfilgrastim**), which was authorised in ...

FEBBRAIO 2019 in commercio in Italia

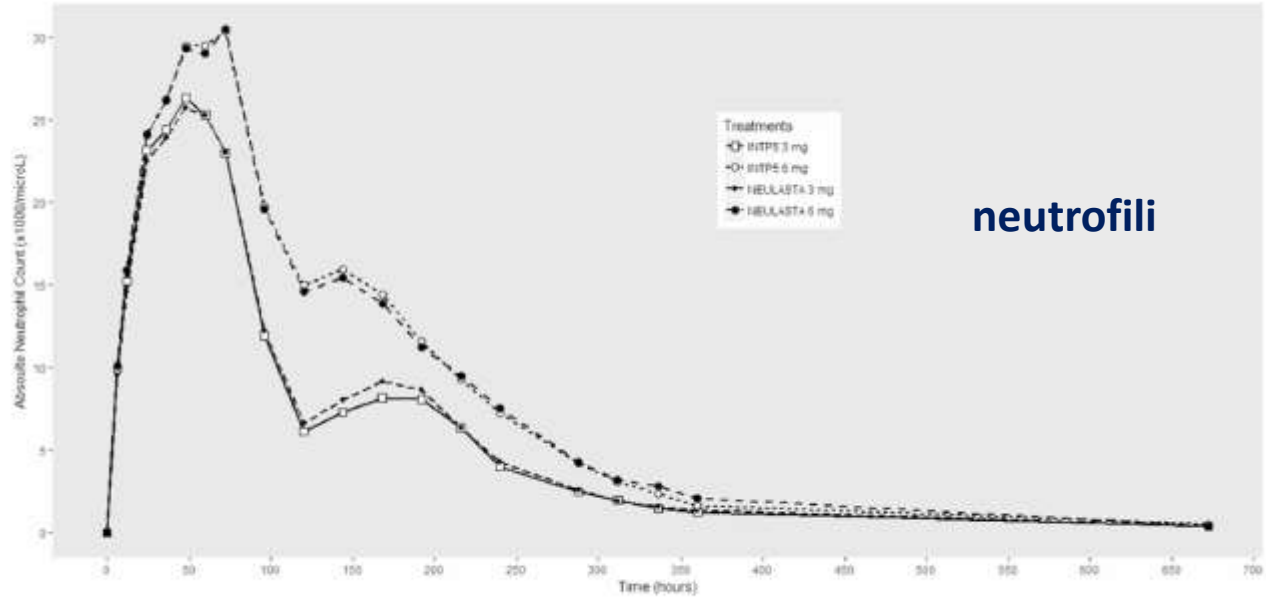


Fig. 4 Arithmetic mean baseline-adjusted absolute neutrophil count–time profiles after 3 and 6 mg INTP5 or Neulasta

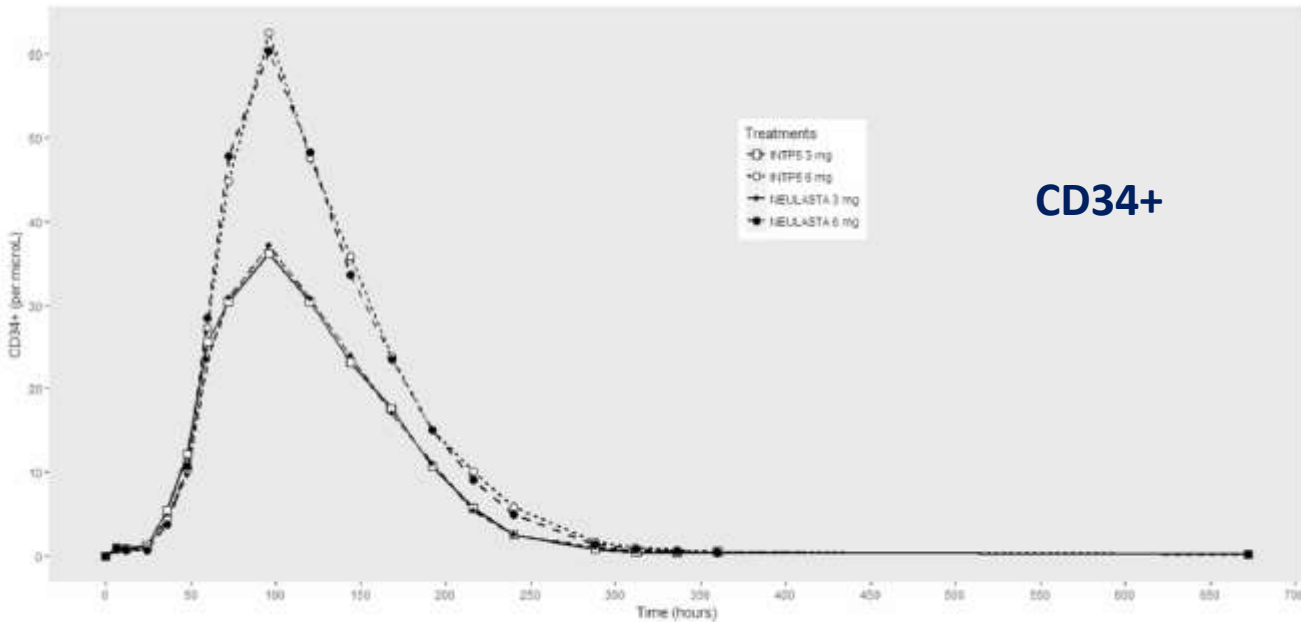


Fig. 5 Arithmetic mean baseline-adjusted CD34+–time profiles following 3 and 6 mg INTP5 or Neulasta

# Pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence study of a pegfilgrastim biosimilar INTP5 in healthy subjects

Inderjeet Singh, Akash Patel, Ronak Patel, Vinu Jose

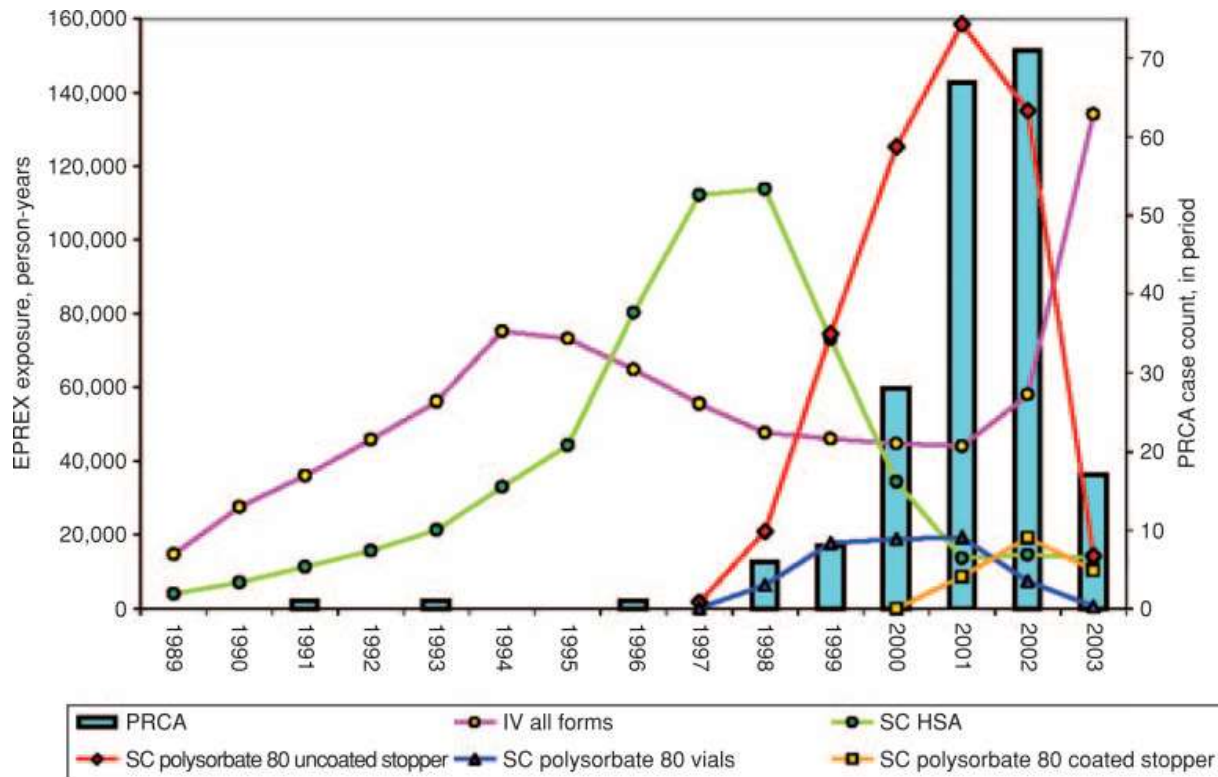
6 June 2018

# Esercizio di comparabilità

- Similarità tra originatore e biosimilare in termini di qualità, efficacia sicurezza (inclusa immunogenicità) in fase preclinica e clinica
- Serve a garantire qualità ed omogeneità del prodotto e del processo produttivo (anche quando è l'originatore a subire modifiche)
- Valutazione condotta dell'EMA

# Originatore, biosimilare di se stesso: il caso dell'Eporex e della PRCA

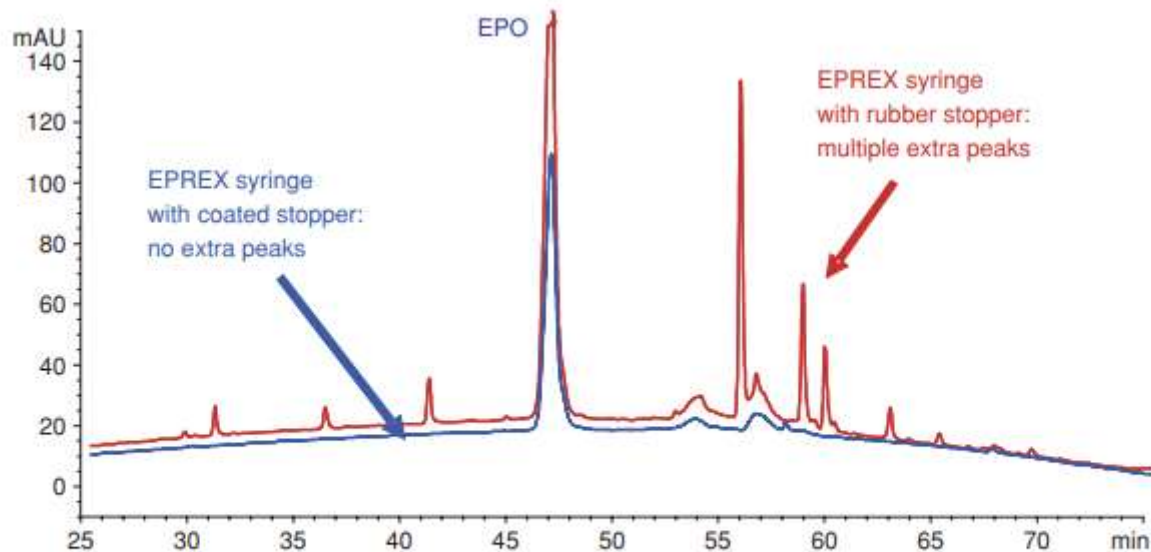
Nel 1998 cambia la formulazione (polisorbato 80 al posto del HSA) + aumento dell'utilizzo della via sottocute (siringhe preriempite con tappo in gomma dello stantuffo non rivestito)



# The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes

**KATIA BOVEN, SCOTT STRYKER, JOHN KNIGHT, ADRIAN THOMAS, MARC VAN REGENMORTEL, DAVID M. KEMENY, DAVID POWER, JEROME ROSSERT, and NICOLE CASADEVALL**

I dati epidemiologici, insieme ai dati chimici e immunologici, supportano l'ipotesi che le interazioni dei tappi delle siringhe di gomma non rivestite con il polisorbato hanno causato la maggiore incidenza di PRCA associata a Eprex. Attualmente tutte le siringhe preriempite di Eprex contengono tappi rivestiti con resina fluorurata, che hanno contribuito a ridurre l'incidenza di PRCA portandola entro i livelli attesi



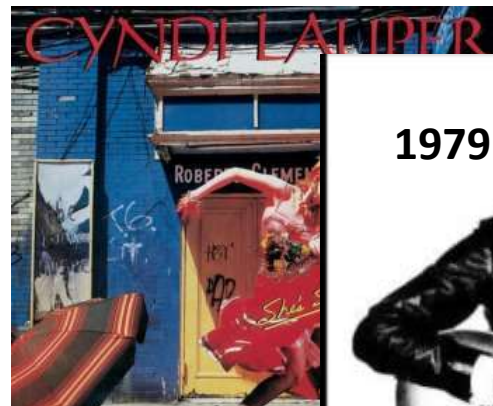
**Fig. 1. Reverse-phase high-performance liquid chromatography.** The large peak at 47 minutes is epoetin (EPO). The small peaks at 54 and 57 minutes are polysorbate 80. A series of extra peaks are present in the polysorbate 80 formulation of Eprex dispensed from prefilled syringes with uncoated rubber stoppers (red) that are not present in the same product dispensed from syringes with coated stoppers (blue). Reproduced with modification from Sharma et al with permission from the European Journal of Hospital Pharmacy [12].

# Conclusioni

- La scelta o lo switch tra originatore e biosimilare è a carico del medico prescrittore e deve essere condivisa con il paziente (la sostituzione automatica da parte della farmacia non è consentita)
- Non sempre il farmaco originatore è fedele perfettamente a se stesso
- L'operatore sanitario ha un ruolo attivo nel monitoraggio post commercializzazione
- La scelta dei farmaci deve essere un processo consapevole che tenga conto anche della sostenibilità del sistema

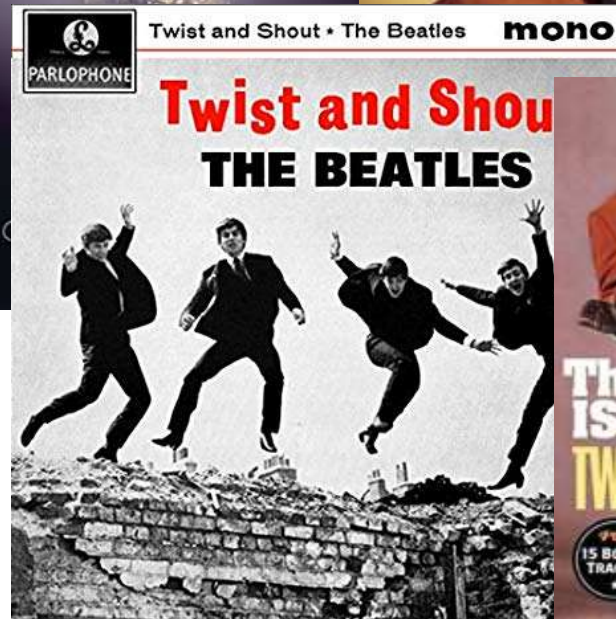


Girls Just Want to Have Fun  
1983



# COVER

I will always love you  
1992



Twist and Shout  
1963



1998



2001



1956



1934

REMAKE



ALFRED HITCHCOCK  
NOVA PILBEAM  
PETER LORRE  
LESLIE BANKS  
EDNA BEST  
THE MAN WHO  
KNEW TOO MUCH  
A PRODUCTION



Frazzle

