

RIONERO IN VULTURE (PZ)

IRCCS
Centro di Riferimento
Oncologico della Basilicata
(CROB)

19.09.2019

Coordinatori scientifici:
Alfredo Tartarone
Michele Aieta



Convegno
Regionale
AIOM
BASILICATA

FOCUS
SULL'IMPIEGO DEI
BIOSIMILARI

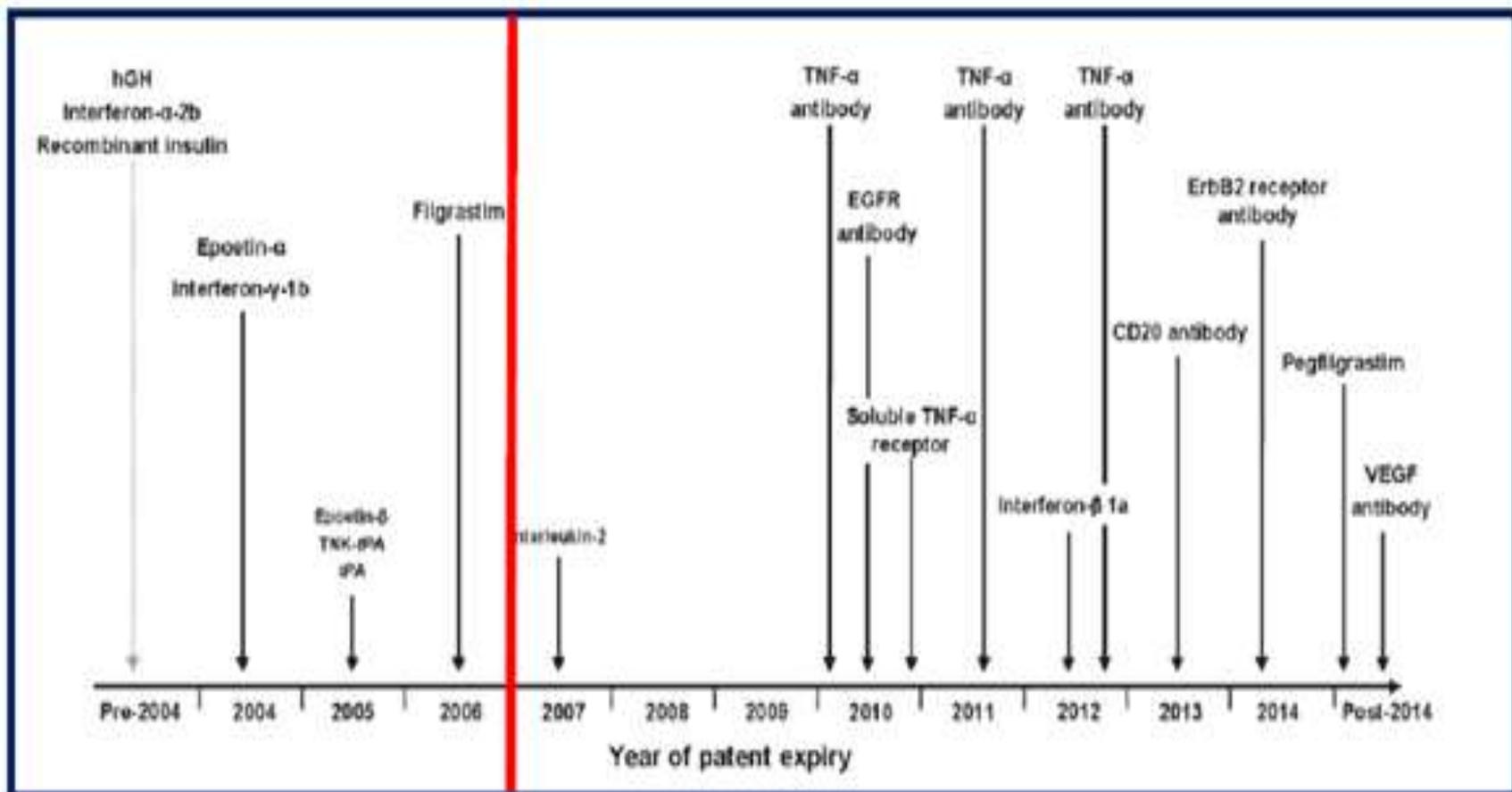
Position Paper AIOM SIF SIFO CIPOMO 2018

Alfredo Tartarone

Oncologia Medica
Centro di Riferimento Oncologico
di Basilicata I.R.C.C.S.
Rionero in Vulture

19/09/2019

Where are we?...



Xbrane Accelerates Development of Xdivane – A Nivolumab (Opdivo®) Biosimilar

[English](#) [IR](#) [mfn-ca](#) [mfn-ca-other](#) [mfn-regulatory-mar](#) [Press Release](#) [Regulatory](#)

Xbrane Biopharma AB (Nasdaq Stockholm First North: XBRANE) announces today that the Company has successfully established a mammalian cell based technological platform and accelerate the development of Xdivane, a biosimilar of the PD-1 inhibitor Nivolumab (Opdivo®) as the first product of this platform. Xbrane remains committed to expand its innovative technology

Xbrane expects to be able to launch Xdivane at patent expiration of Opdivo® occurring 2026-2030 dependent on country. Opdivo® is a revolutionary product that has provided significant benefits to



L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), la Società Italiana di Farmacologia (SIF), la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) e il Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO) ritengono utile, con il presente *Position Paper*, far conoscere la posizione che assumono nei confronti dei farmaci biosimilari in oncologia.

In questo *Position Paper* viene riportata anche la posizione dei pazienti oncologici che fanno riferimento a Fondazione AIOM.



Argomenti trattati nel Position Paper

- Definizione di Biosimilare
- Iter per l'approvazione
(comparability exercise, estrapolazione, intercambiabilità, sostituibilità automatica, switch)
- Posizione dei pazienti oncologici
- Farmacoeconomia

Secondo l'AIFA , con il termine "**biosimilare**" viene indicato un medicinale, autorizzato da EMA tramite procedura centralizzata, *simile* a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale *sia scaduta la copertura brevettuale*



I farmaci biosimilari, ottenuti mediante processi produttivi differenti rispetto ai medicinali di riferimento, non devono risultare "identici", ma essenzialmente simili al farmaco originatore di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

Iter per l'approvazione in Europa dei biosimilari

- Per ottenere la registrazione di un biosimilare, l'azienda produttrice deve presentare all'EMA un dossier completo che comprenda anche studi di confronto clinico
- Parte integrante del dossier è il «**COMPARABILITY EXERCISE**», procedura con cui il biosimilare viene confrontato da un punto di vista fisico-chimico, preclinico e clinico con il farmaco originator

Scopo del COMPARABILITY EXERCISE non è il dimostrare una maggiore efficacia e sicurezza del biosimilare rispetto all'originator, ma la sua **SIMILARITA'** rispetto al farmaco di riferimento in termini di:

- **Qualità**
- **Efficacia**
- **Sicurezza**
- **Immunogenicità**



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

L'esercizio di comparabilità condotto a livello europeo dall'EMA (per i biosimilari) seguendo i massimi standard scientifici, assorbe e rende superflua, ai fini della tutela della salute pubblica, ogni ulteriore valutazione in ordine alla sovrapposibilità di un biosimilare rispetto a un biologico di riferimento.

Determina AIFA, 6 marzo 2014

Estrapolazione

Decisione di estendere i dati di efficacia e sicurezza *da un'indicazione* per la quale il medicinale biosimilare è stato clinicamente testato *ad altre condizioni* per le quali il prodotto a marchio registrato è approvato

Di fatto consiste *nell'utilizzare un farmaco biosimilare approvato per una data indicazione per altre indicazioni* dopo che l'esercizio di comparabilità ne ha dimostrato una simile efficacia e tossicità rispetto al farmaco originatore

TIPI di ESTRAPOLAZIONE

- **Tra differenti stadi della stessa patologia**

- **Tra patologie oncologiche differenti**

(ad es. trastuzumab biosimilare approvato con studi nel ca mammella ed approvato per l'impiego anche nel ca gastrico HER2+)

- **In combinazione con altri farmaci** non oggetto dell'esercizio di comparabilità

(ad es. trastuzumab associato al pertuzumab)

L'ESTRAPOLAZIONE è un principio scientifico e regolatorio esercitato da molti anni sui farmaci biotecnologici, sia nel caso di importanti variazioni nei processi di produzione, sia nel caso dell'immissione in commercio di nuove formulazioni dello stesso farmaco biotecnologico

**Ad esempio immissione in commercio del trastuzumab sc con indicazione anche nella fase metastatica
estrapolazione delle indicazioni della formulazione endovena**

Il processo di estrapolazione prevede un "salto logico" che trasferisce le evidenze derivanti da uno o più studi clinici (sui quali si basa l'esercizio di comparabilità) a contesti clinici differenti (setting differenti: adiuvante, neoadiuvante, metastatico; popolazioni differenti; patologie oncologiche differenti, etc...), assumendo come postulato la riproducibilità in questi ultimi degli stessi livelli di efficacia osservati nei primi. Ne deriva la successiva traslazione nella pratica clinica, che può rappresentare un elemento "delicato" in termini di accettabilità da parte della comunità scientifica.

→ In tale condizione, strumenti di monitoraggio post-marketing, inclusa la conduzione di studi clinici prospettici di real life, possono essere opportuni per aumentare la fiducia nel farmaco biosimilare, incentivandone l'accettazione da parte della classe medica.

INTERCAMBIABILITA', SOSTITUIBILITA' AUTOMATICA, SWITCH

Secondo la definizione della WHO, si definisce prodotto farmaceutico intercambiabile “un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto di riferimento e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica”.

La sostituibilità fa riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco equivalente, che abbia cioè la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia equivalente al medicinale di riferimento sulla base dei risultati di appropriati studi di biodisponibilità.

La sostituibilità automatica si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare un farmaco differente in luogo del medicinale prescritto, senza obbligo di consultazione del medico prescrittore; ovviamente ciò può avvenire tra farmaci considerati equivalenti e intercambiabili.

Switch

Procedura di passaggio, decisa dal medico prescrittore, da un farmaco originatore a un farmaco biosimilare o viceversa, oppure da un farmaco biosimilare ad un altro farmaco biosimilare e che avvenga nel corso di un trattamento già iniziato.

27 aprile 2017

Biosimilars in the EU

Information guide for healthcare professionals

Prepared jointly by the European Medicines Agency
and the European Commission

- .. biosimilars ..can be used as safely and effectively ..
- ..some minor differences from the reference medicine. ..are not clinically meaningful, ... no differences are expected in safety and efficacy.
- Over the last 10 years, the EU monitoring system for safety concerns has not identified any relevant difference in the nature, severity or frequency of adverse effects between biosimilars and their reference medicines.
- EMA does not regulate interchangeability, switching and substitution of a reference medicine by its biosimilar.
- These fall within the remit of EU Member States.

Intercambiabilità, sostituibilità automatica, switch

In Italia, AIFA sottolinea che *"i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti generici o equivalenti, il che esclude quindi la sostituibilità automatica [2]. Pur considerando che la scelta del trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari".*

Una volta superato l'iter autorizzativo previsto dall'EMA, **AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili** con i corrispondenti farmaci originator

Tale considerazione vale **sia per i pazienti naive, che per i pazienti già in cura**

³In ambito esclusivamente statunitense, i termini "intercambiabile" o "intercambiabilità", in riferimento ad un prodotto biologico, indicano che *"il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che ha prescritto quest'ultimo."* (*Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b*). In tale contesto, la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento viene, infatti, stabilita, da parte di una commissione della *Food and Drug Administration (FDA)* sulla base della documentazione che deve essere presentata, rispondendo a specifici criteri definiti a priori. Quindi, una volta definito intercambiabile il prodotto biosimilare, non è necessaria per la sua sostituzione la decisione del clinico sul singolo caso.





L'eventuale decisione clinica di eseguire uno switch terapeutico (da un farmaco originatore a un farmaco biosimilare, oppure da un farmaco biosimilare al farmaco originatore, oppure ancora da un farmaco biosimilare ad un altro farmaco biosimilare) in un paziente già in trattamento *deve essere attentamente valutata dal medico, che rimane il responsabile della prescrizione, ed eventualmente avvenire solo dopo un'attenta informazione al paziente, che dovrebbe essere monitorato per l'insorgenza di eventuali effetti collaterali.*

Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial.

Jørgensen KK¹, Olsen IC², Goll GL², Lorentzen M³, Bolstad N⁴, Haavardshoim EA⁵, Lundin KEA⁶, Mørk C⁷, Jahnsen J⁸, Kvien TK⁹, NOR-SWITCH study group.

Abstract

BACKGROUND: TNF inhibitors have improved treatment of Crohn's disease, ulcerative colitis, spondyloarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and chronic plaque psoriasis, but are expensive therapies. The aim of NOR-SWITCH was to examine switching from originator infliximab to the less expensive biosimilar CT-P13 regarding efficacy, safety, and immunogenicity.

METHODS: The study is a randomised, non-inferiority, double-blind, phase 4 trial with 52 weeks of follow-up. Adult patients on stable treatment with infliximab originator treated in a hospital setting for at least 6 months were eligible for participation. Patients with informed consent were randomised in a 1:1 ratio to either continued infliximab originator or to switch to CT-P13 treatment, with unchanged dosing regimen. Data were collected at infusion visits in 40 Norwegian study centres. Patients, assessors, and patient care providers were masked to treatment allocation. The primary endpoint was disease worsening during 52-week follow-up. 394 patients in the primary per-protocol set were needed to show a non-inferiority margin of 15%, assuming 30% disease worsening in each group. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number [NCT02148640](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02148640).

FINDINGS: Between Oct 24, 2014, and July 8, 2015, 482 patients were enrolled and randomised (241 to infliximab originator, 241 to CT-P13 group; one patient was excluded from the full analysis and safety set for CT-P13) and 408 were included in the per-protocol set (202 in the infliximab originator group and 206 in the CT-P13 group). 155 (32%) patients in the full analysis set had Crohn's disease, 93 (19%) had ulcerative colitis, 91 (19%) had spondyloarthritis, 77 (16%) had rheumatoid arthritis, 30 (6%) had psoriatic arthritis, and 35 (7%) had chronic plaque psoriasis. Disease worsening occurred in 53 (26%) patients in the infliximab originator group and 61 (30%) patients in the CT-P13 group (per-protocol set; adjusted treatment difference -4.4%, 95% CI -12.7 to 3.9). The frequency of adverse events was similar between groups (for serious adverse events, 24 [10%] for infliximab originator vs 21 [9%] for CT-P13; for overall adverse events, 168 [70%] vs 164 [68%]; and for adverse events leading to discontinuation, nine [4%] vs eight [3%], respectively).

INTERPRETATION: The NOR-SWITCH trial showed that switching from infliximab originator to CT-P13 was not inferior to continued treatment with infliximab originator according to a prespecified non-inferiority margin of 15%. The study was not powered to show non-inferiority in individual diseases.

FUNDING: Norwegian Ministry of Health and Care Services.

SWITCHING: META-ANALISI

90 STUDI

- > 14,000 pazienti
- 14 differenti patologie
- **NESSUNA DIFFERENZA**

- Immunogenicità
- Sicurezza
- Efficacia

58 STUDI

- >12,000 pazienti
- **NESSUNA DIFFERENZA**

- Sicurezza
- Dati UE di farmacovigilanza

Cohen HP, Drugs 2018;78:463-478

Ebbers HC, Expert Opin Biol Ther 2012;12:1473- 1485

-
- Nel position paper viene riportata anche la posizione dei pazienti oncologici che fanno riferimento a Fondazione AIOM
 - I pazienti infatti DEVONO e VOGLIONO essere coinvolti nel processo decisionale terapeutico
 - Informare i pazienti può far migliorare l'aderenza alla terapia da parte dei pazienti stessi

MIO MARITO MI HA
CHiesto EROS E
PATHOS MA IO GLI HO
DATO OKI E VOLTAREN...
NON MI FIDO DEI
FARMACI GENERICI
/ BIOSIMILARI



The fair of fears

Chissà da dove vengono? India, Cambogia?

Chissà se dentro c'è la dose giusta e il farmaco giusto?

Ce li propinano per risparmiare !

Soldi soldi soldi!***

Sono ugualmente efficaci?



Courtesy by Mahamood, Sanremo 2019

La Posizione dei Pazienti Oncologici

SOSTITUIBILITA' AUTOMATICA

→ I pazienti ritengono che sia compito delle società scientifiche stilare ed aggiornare le linee guida sui trattamenti terapeutici con particolare attenzione all'uso ed alla intercambiabilità tra farmaci biologici e biosimilari e tra biosimilari. Ritengono inoltre che il medico prescrittore, sul quale ricade la scelta finale del trattamento più idoneo per il paziente, dovrà conoscere ed essere libero di scegliere tra tutti i farmaci (originatori e biosimilari) disponibili senza subire condizionamenti di natura economica e avendo pertanto la possibilità di poter garantire la prescrivibilità dell'originatore.

La Posizione dei Pazienti Oncologici

SWITCH

Per le associazioni dei pazienti sarebbe quindi auspicabile la continuità terapeutica quando i risultati sono soddisfacenti per il paziente, pur accettando la sostituibilità del farmaco originatore con un biosimilare su indicazione del medico e solo con il consenso informato del paziente e non per mere motivazioni di carattere economico.

La Posizione dei Pazienti Oncologici

ESTRAPOLAZIONE di dati clinici

Secondo le associazioni dei pazienti è indicata cautela nell'uso dei biosimilari laddove i dati clinici in una data neoplasia o in una fase particolare di malattia non siano stati mai prodotti e *potrebbe essere utile effettuare studi di fase IV per valutare efficacia e sicurezza dei biosimilari per ogni singola indicazione terapeutica e per l'utilizzo in combinazione con altri farmaci antitumorali*

La Posizione dei Pazienti Oncologici

SICUREZZA

Le associazioni dei pazienti ritengono importante una attenta valutazione degli effetti collaterali dei biosimilari nella fase post-marketing, enfatizzando l'aspetto della farmacovigilanza, peraltro ben sottolineata dal Position Paper di AIFA del 2018

FARMACOVIGILANZA

Inoltre, anche per i farmaci biologici (biosimilari o originatori) è particolarmente importante un monitoraggio attento della sicurezza d'uso in epoca post-registrativa. Essendo alcuni effetti collaterali rilevabili solo dopo esposizioni prolungate o, a causa della intrinseca rarità di alcune situazioni cliniche, solo in seguito alla esposizione di un più alto numero di pazienti rispetto agli studi pubblicati, la comunità oncologica dovrebbe considerare le procedure di farmacovigilanza parte fondante del monitoraggio successivo alla immissione in commercio dei biologici e dei biosimilari.

In the past decade, no relevant differences between biosimilars and respective originators have been identified via the safety monitoring system in the European Union, and none of the approved biosimilars has been withdrawn as a result of safety or efficacy concerns, thus providing reassurance and validation concerning the biosimilar approval pathway in stringently regulated regions.

La Posizione dei Pazienti Oncologici

Disparità territoriali di accesso

Per evitare disparità territoriali di accesso ai farmaci biologici originators e ai biosimilari, motivate da ragioni di natura puramente economica, le associazioni dei pazienti chiedono che sia garantito un effettivo controllo centrale da parte di AIFA e del Ministero della Salute sulle Regioni

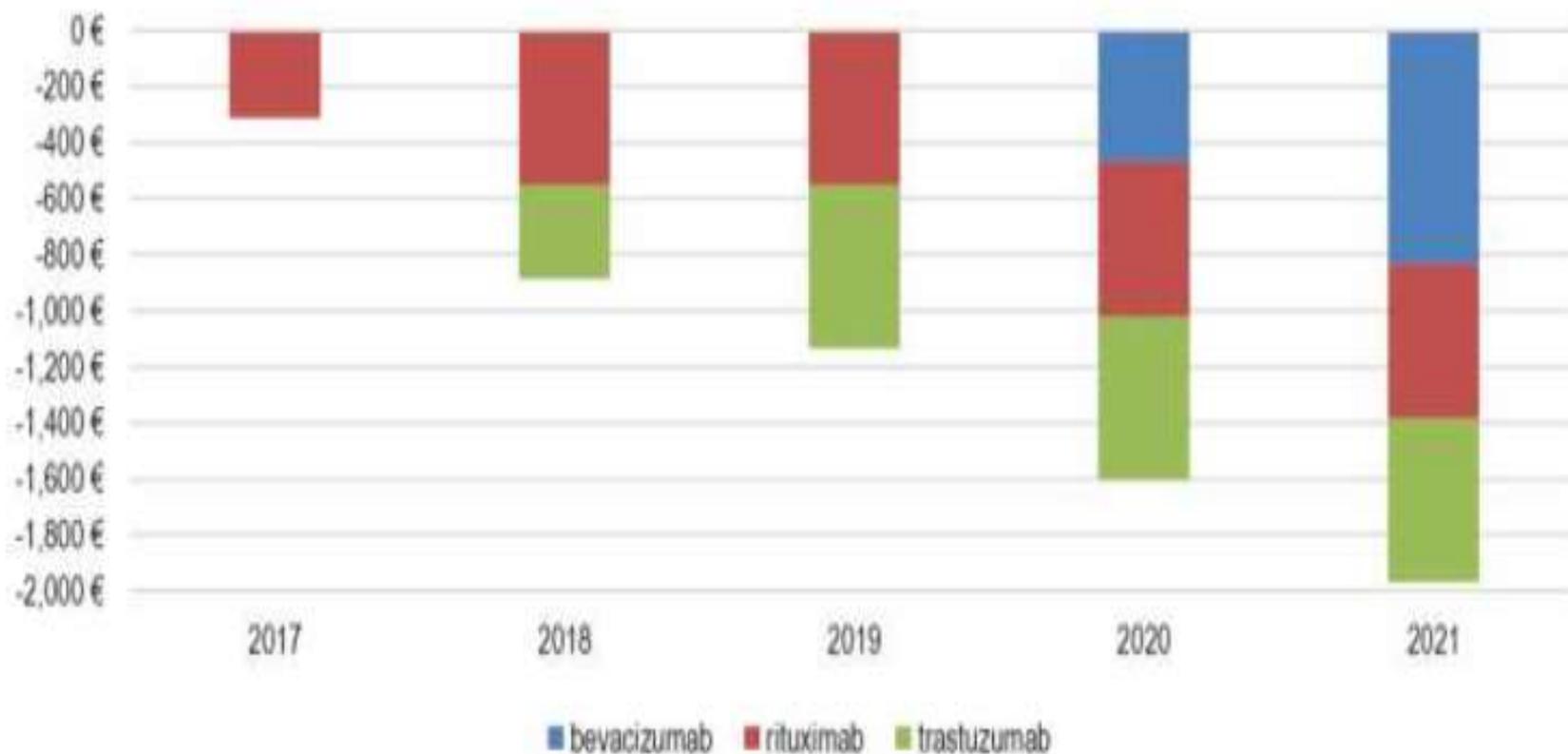


Sostenibilità in Oncologia: l'introduzione dei biosimilari comporterebbe un grande risparmio per la sanità europea?

In Italia la spesa per gli antitumorali è salita da 3,3 miliardi di euro nel 2012 a 5.6 miliardi nel 2018

In the base case scenario, introduction of biosimilars could result in almost €2 billion of savings in 2021

EU Market – Biosimilars saving potential in EU Oncology (Euro millions)



L'entità del risparmio dipende da:

- Riduzione del costo (almeno del 30%)
- Percentuale di impiego

Come potrebbe essere reinvestito questo risparmio?

- Acquisto di nuovi farmaci ad alto costo (per i quali non sono ancora disponibili biosimilari)
- Ricerca clinica



Jumping
to

Conclusions

Biosimilari: nuove opportunità in oncologia

- **Se studiati, autorizzati ed impiegati nel modo corretto possono essere realmente un mezzo per rendere disponibili risorse**
 - Per consentire la diffusione di quanto già disponibile**
 - Per l'impiego terapeutico di nuovi farmaci**
 - Per la ricerca di nuovi presidi terapeutici**

Devono essere considerati da medici e pazienti come una opportunità, una scelta intelligente e non come un rischio

→ In questo Position Paper AIOM, SIF, SIFO, CIPOMO e Fondazione AIOM sottolineano che la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore. Tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità dello switch resta affidata al giudizio clinico.





Come vincere le resistenze di oncologi e pazienti, nonostante gli studi clinici abbiano dimostrato l'equivalenza con gli originator?

● Fase educativa SIA PER I MEDICI che PER I PAZIENTI → Aumento della FIDUCIA

How might this impact on clinical practice?

- ▶ Educational initiatives focused on the knowledge gaps identified in this survey are essential for successful integration and uptake of biosimilars in oncology, which can potentially improve the sustainability of cancer care by increasing the accessibility of therapeutic and supportive care and providing lower-cost alternatives to their reference medicines.

Giuliani et al.
ESMO Open 2019

● NO IMPOSIZIONE

L'esperienza maturata con i fattori di crescita granulocitari ed eritropoietine, ha evidenziato che al di là delle decisioni regolatorie la fiducia dei clinici nei biosimilari può essere bassa nelle prime fasi di commercializzazione per poi aumentare successivamente (al momento tali biosimilari coprono circa l'80% del mercato)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Grazie a tutti gli sponsor per il prezioso sostegno!



A chi spetta la scelta della terapia?

Sebbene la decisione della terapia spetti esclusivamente al medico, in tutte le Regioni si raccomanda l'uso di determinati farmaci al fine di orientare il lavoro dei medici a un comportamento prescrittivo che abbia un impatto economico coerente con le disponibilità dell'ente pubblico.

Tuttavia, esiste una suddivisione di competenze tra Stato e Regioni, per cui le Regioni o gli Enti pubblici:

- ◆ **non hanno né la competenza né il potere** di entrare nel merito delle scelte terapeutiche dei medici prescrittori condizionandone la libertà prescrittiva
- ◆ **non possono raccomandare ai medici l'utilizzo di alcuni farmaci**, limitandone l'utilizzo rispetto a quanto approvato da EMA e da AIFA

Particolarmente significative sono state le tre Sentenze del Consiglio di Stato e quella del TAR Toscana:

1. [↓ Sentenza n.4546/2017 \(Regione Veneto\)](#) che ha annullato un provvedimento di giunta regionale che introduceva criteri con cui si modulava la raccomandazione circa l'utilizzo dei farmaci. Il Consiglio di Stato ha affermato che le Regioni non possono in alcun modo attribuirsi la competenza né il potere di entrare nelle scelte terapeutiche dei medici prescrittori;
2. [↓ Sentenza n.5560/2017 \(Regione Sardegna\)](#) che ha annullato le limitazioni imposte dalla regione Sardegna su un farmaco biologico che era stato inserito in PTR solo per l'indicazione in «seconda linea», pur essendo approvato anche per il trattamento in «prima linea»;
3. [↓ Sentenza n. 2822/2018 \(Regione Piemonte\)](#) che dava la possibilità di remunerazione integrativa per le direzioni delle Aziende Sanitarie, legata al rispetto di determinati margini di scostamento rispetto alle Aziende «best performers».
4. [↓ Sentenza TAR Toscana n.400/2019](#) che ha annullato la delibera della Regione Toscana n. 194 del 2018 nella parte in cui, vincola l'acquisto in deroga di farmaci biologici non aggiudicati, esclusivamente a valutazioni di carattere meramente economico.