

I° CONVEGNO REGIONALE SIFO "MEETING DI PRIMAVERA" –
"IL FARMACISTA CLINICO E I NUOVI MODELLI DI CURA"
Taormina, 11/12/13 maggio 2017



VII SESSIONE- BIOSIMILARI
FATTORI DI CRESCITA:
INDICAZIONI E FORMULAZIONI A CONFRONTO

LA VIEW DELL'ONCOLOGO



TINDARA FRANCHINA



Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva «G. Barresi»,
Università di Messina
& U.O.C. Oncologia Medica, A.O. Papardo, Messina

FARMACI BIOSIMILARI di interesse ematologico NELL'UNIONE EUROPEA

FILGRASTIM neutropenia
mobilizzazione cell. staminali in pazienti e in donatori sani
studi postmarketing hanno dimostrato efficacia e sicurezza
in entrambe le indicazioni

ERITROPOIETINA anemia da chemioterapia
anemia dell'insufficienza renale cronica
stessa sequenza aminoacidica tra originator e biosimilari
azione sui reticolociti comparabile all'originator
la farmacovigilanza ha dimostrato efficacia e sicurezza



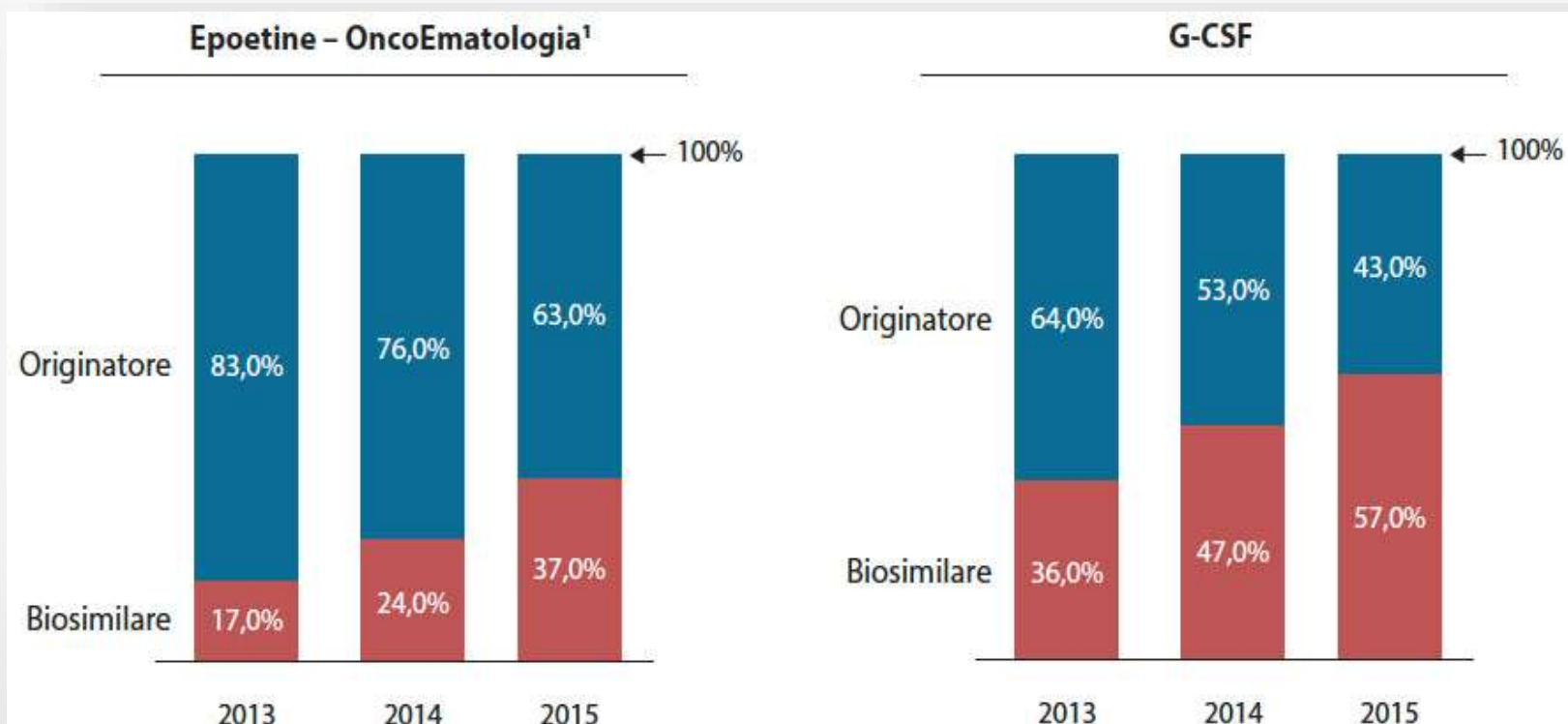
ERITROPOIETINE

Molecola	ORIGINATOR	BIOSIMILARE
Epoetina Alfa	EPREX	BINOCRIT
Epoetina Beta	NEORECORMON	
Epoetina Zeta		RETACRIT
Epoetina Beta/MetossiPEG	MIRCERA	
Darbepoietina	ARANESP	

FATTORI DI CRESCITA GRANULOCITARI

Molecola	ORIGINATOR	BIOSIMILARE
Filgrastim	GRANULOKINE	NIVESTIM ZARZIO ACCOFIL TEVAGRSTIM
Pegfilgrastim	NEULASTA	
Lenograstim	MYELOSTIM	
Lipegfilgrastim	LONQUEX	

Tassi di penetrazione dei biosimilari delle epoetine d'impiego oncoematologico e dei fattori di crescita granulocitari (G-CSF) nel mercato farmaceutico italiano: confronto con i relativi originatori e tra gli anni 2013, 2014 e 2015.



Elaborazione da dati IMS

Tassi di penetrazione dei biosimilari delle epoetine d'impiego onco-ematologico e dei fattori di crescita granulocitari (G-CSF) nel mercato farmaceutico italiano: confronto con i relativi originatori e tra gli anni 2013, 2014 e 2015.



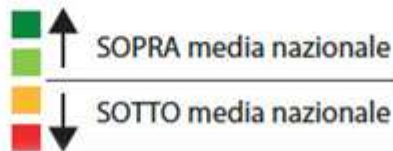
Penetrazione del biosimilare per regioni 2015

Epoetine - OncoEmatologia¹



Penetrazione del biosimilare per regioni 2015

G-CSF





[BioDrugs](#)

August 2016, Volume 30, [Issue 4](#), pp 295–306

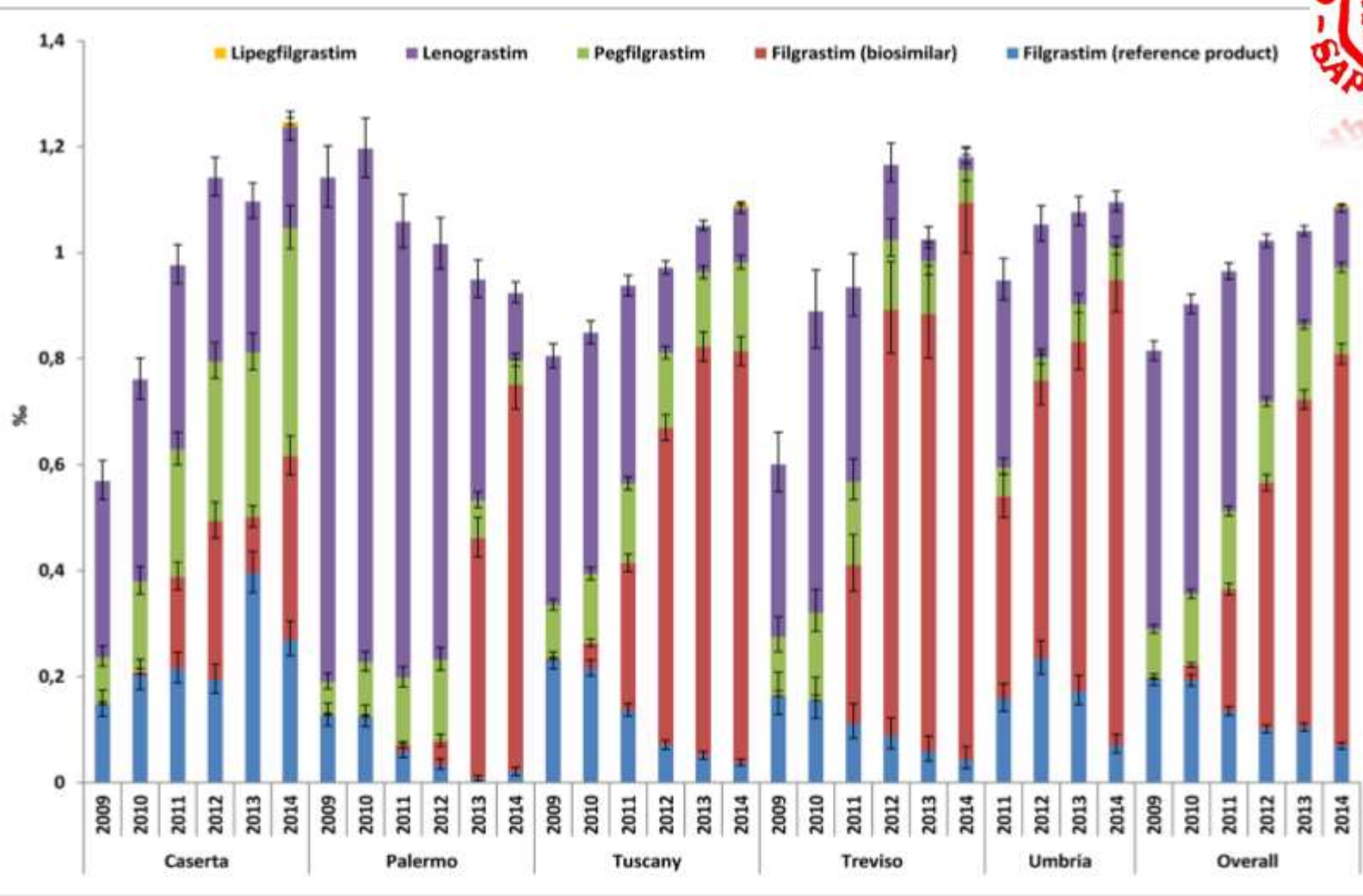
How did the Introduction of Biosimilar Filgrastim Influence the Prescribing Pattern of Granulocyte Colony-Stimulating Factors? Results from a Multicentre, Population-Based Study, from Five Italian Centres in the Years 2009–2014

The proportion of the use of biosimilar filgrastim increased over time in all five centres participating in the study.

Heterogeneity in the prevalence of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) use as well as in the penetration of biosimilar filgrastim has been observed across different centres as a consequence of the adoption of different regional health policy interventions.

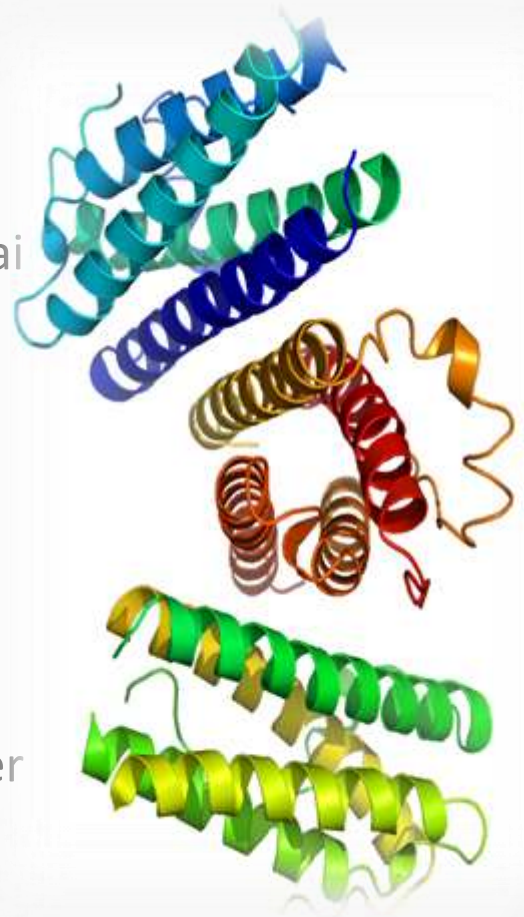
During the first year of treatment, switching between different G-CSFs was very frequent (20.3 %).





UTILIZZO CLINICO DEL rG-CSF

- ❑ in profilassi primaria (immediatamente dopo il primo ciclo di CT in pazienti naive che non hanno esperienza di precedenti episodi di FN)
 - ❑ in profilassi secondaria (immediatamente successiva ai cicli, dopo un episodio di FN)
 - ❑ in terapia (dopo l'insorgenza di FN al fine di ridurre la sua durata e migliorare l'esito dell'infezione).
- per aumentare l'intensità di dose (la quantità di CT per dose) e la densità di dose (per accorciare l'intervallo tra cicli di trattamento).



ENTITA' E DURATA DELLA NEUTROPENIA

Neutrofili inferiori a 500/mm³
Neutropenia di durata superiore ai 7 giorni
Precocità della neutropenia

TERAPIA ANTIBLASTICA

Terapia ad alte dosi, auto- allo-hsct
Mucosite, CVC
III o IV linea terapeutica

NEUTROPENIA FEBBRILE

CARATTERISTICHE DELL'OSPITE

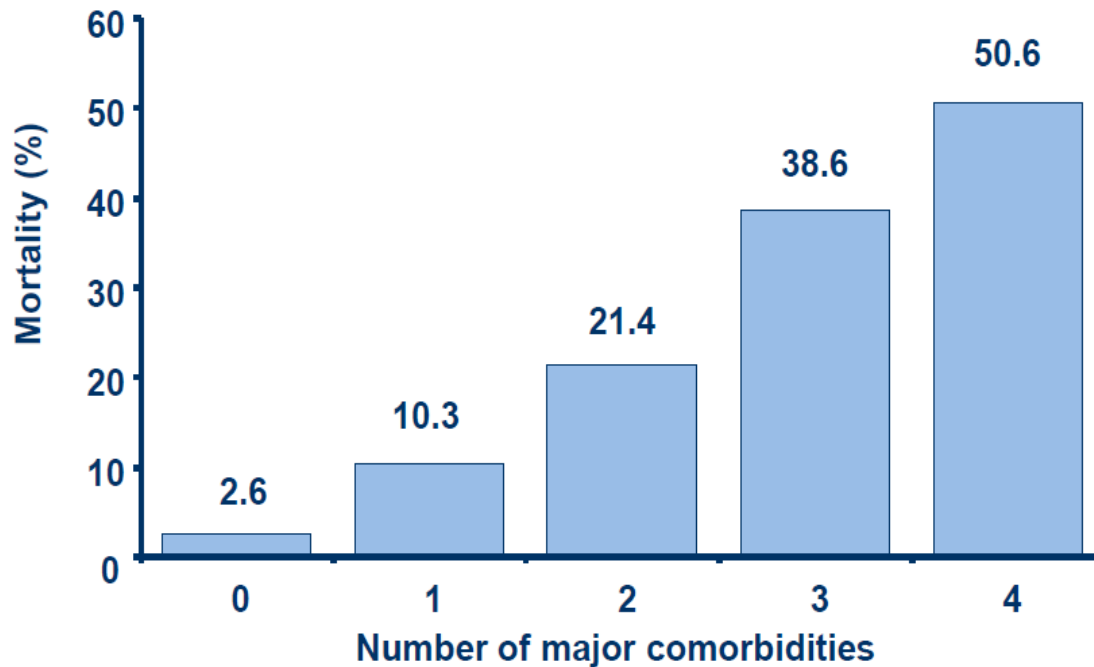
Comorbidità
Polimorfismo genetico
Ambiente e abitudini di vita

MALATTIA DI BASE

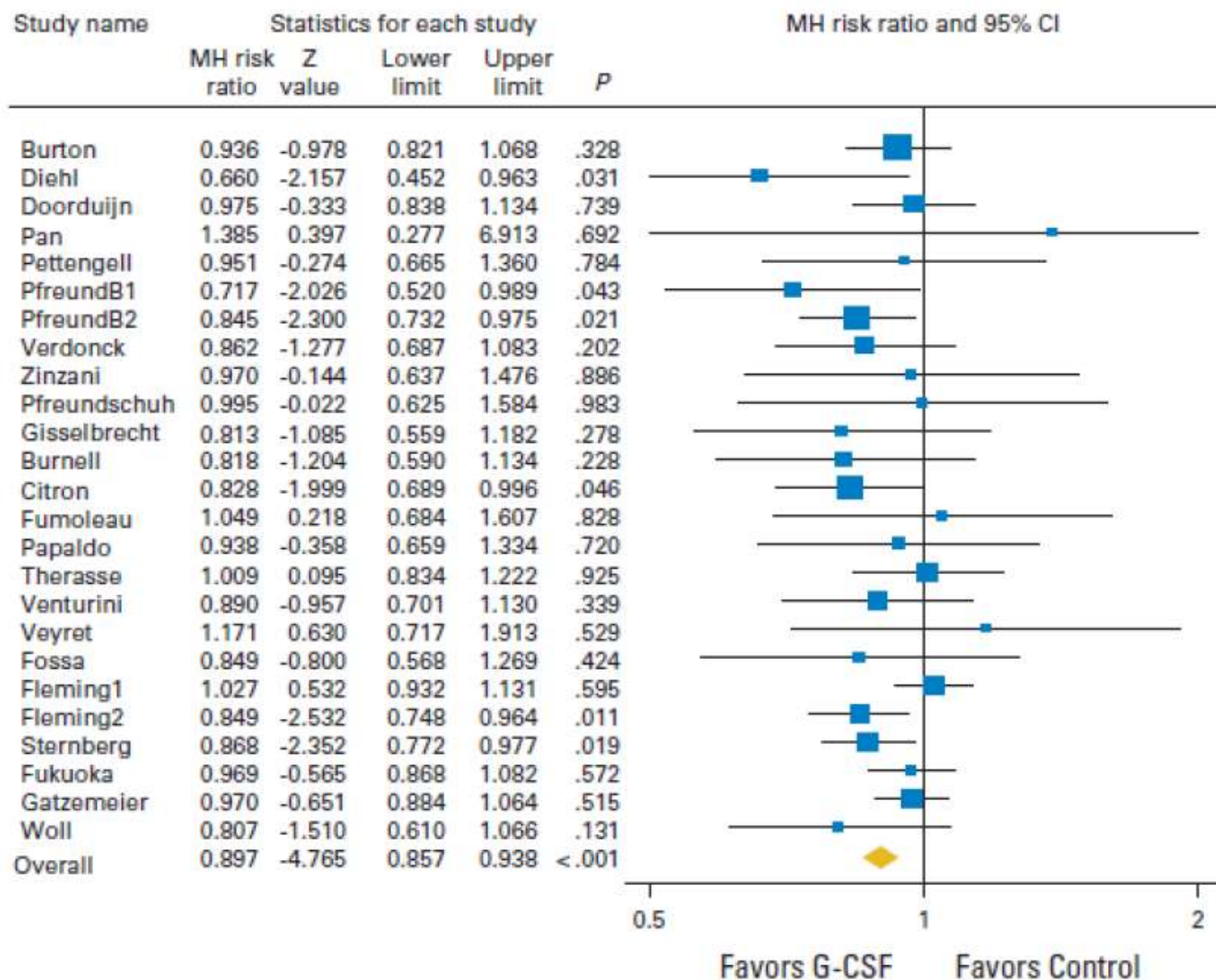
LAM, MM, LLC, linfoma, Tumore solido
con infiltrazione midollare
Stadio avanzato, recidiva o progressione

Impatto della neutropenia febbrile sulla mortalità

- US Survey of 41 779 patients with FN treated at 115 centres
- In-hospital mortality = 9.5%
- Mortality increased with the number of co-morbidities



G-CSF e riduzione della mortalità



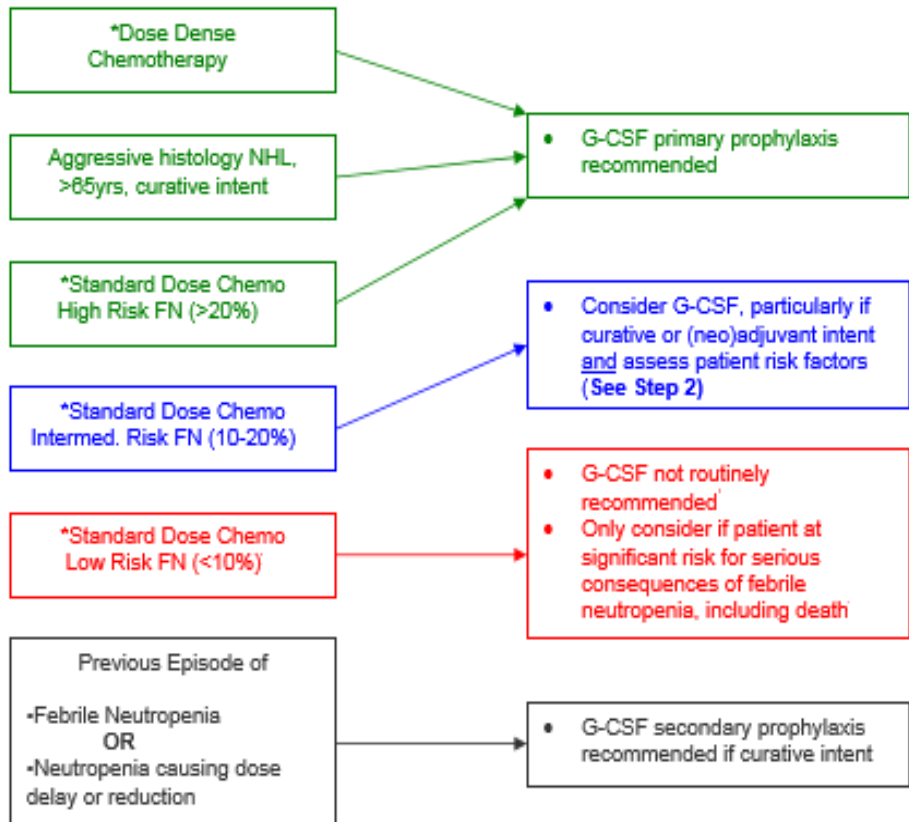


Step 1. Evaluate patient for risk of febrile neutropenia (FN) prior to each cycle

Review:

- chemotherapy regimen
- patient risk factors
- treatment intent (curative vs. palliative)

Step 3. Prophylaxis for Febrile Neutropenia



Step 2. Assess Patient Risk Factors

In addition to the chemo regimen, these factors may increase the risk of FN

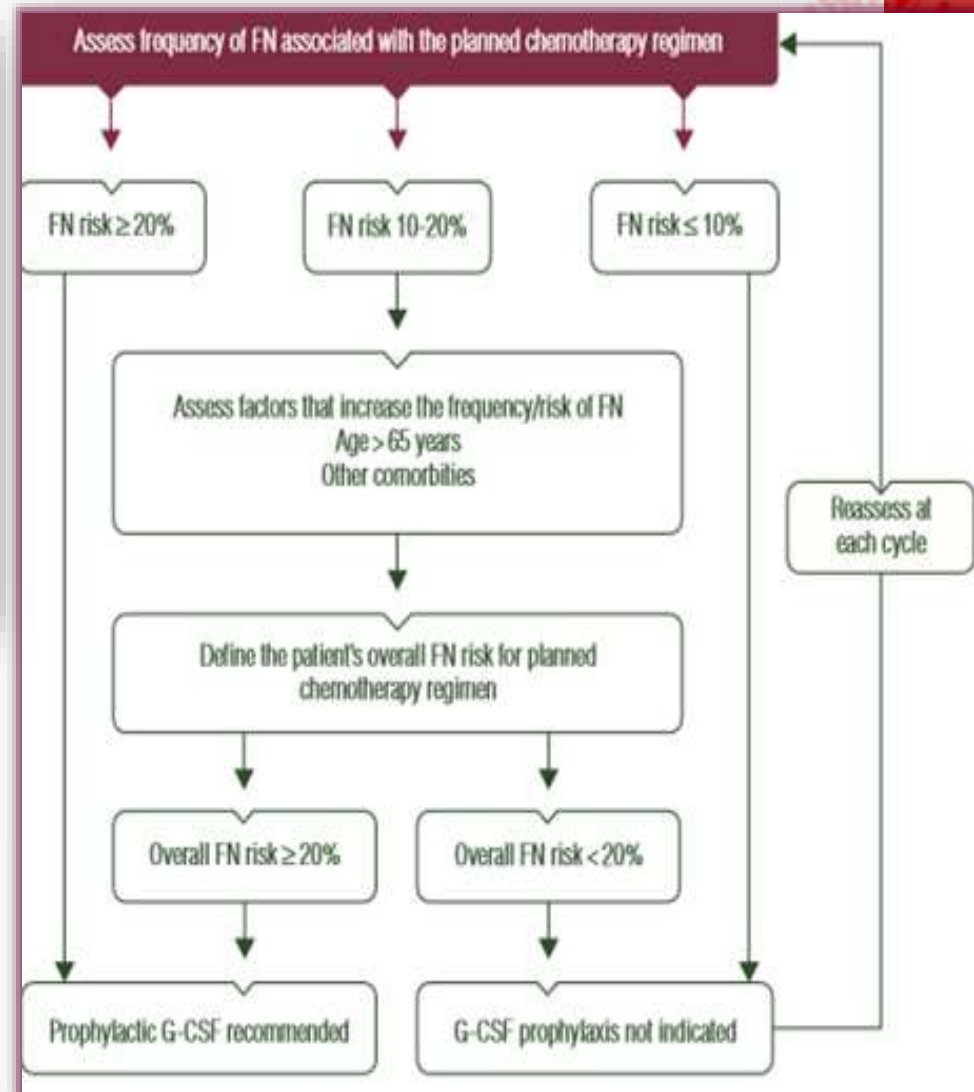
- age > 65 years
- poor PS (ECOG >2)
- poor nutritional status
- bone marrow involvement
- advanced disease
- other serious co-morbidities (i.e. diabetes, CVD, COPD, etc.)
- extensive prior treatment
- number of myelosuppressive agents used (>2)
- presence of open wounds or active infections
- concomitant medications
- female gender

ESMO Clinical Practice Guidelines 2016



Table 1. MASCC febrile neutropaenia risk index

Characteristics	Score
Burden of illness: no or mild symptoms	5
Burden of illness: moderate symptoms	3
Burden of illness: severe symptoms	0
No hypotension (systolic BP > 90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumour/lymphoma with no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status (at onset of fever)	3
Age <60 years	2



EXAMPLES OF CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH A HIGH RISK OF FEBRILE NEUTROPENIA (>20%)⁴

Bladder

- TC (paclitaxel, cisplatin)
- MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)

Breast Cancer

- Dose Dense AC-T* (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel)
- AT (doxorubicin, paclitaxel)
- TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide)

Cervix

- TC (paclitaxel, cisplatin)

Gastric/Head & Neck

- DCF (docetaxel, cisplatin, fluorouracil)

Non Small Cell Lung Cancer

- DP (docetaxel, carboplatin)

Non-Hodgkin's Lymphoma

- CHOP 14
- DHAP
- ESHAP

Ovarian Cancer

- Topotecan
- Paclitaxel
- Docetaxel

Testicular Cancer

- VIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin)

*In general, dose dense regimens require growth factor support for chemotherapy administration^{1,4,5}

EXAMPLES OF CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH AN INTERMEDIATE RISK OF FEBRILE NEUTROPENIA (10-20%)⁴

Breast

- FEC-D (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide, docetaxel)
- FEC 100 (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide)
- Docetaxel
- AC (doxorubicin, cyclophosphamide)
- Gemcitabine, carboplatin

Colon Cancer

- FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin)

Non-Hodgkin's Lymphoma

- CHOP-R

Non Small Cell Lung Cancer

- Cisplatin, paclitaxel
- Cisplatin, docetaxel
- Docetaxel, gemcitabine
- Vinorelbine, cisplatin

Small Cell Lung Cancer

- Cisplatin, topotecan
- Etoposide, carboplatin



CONTROLLO APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA



regione siciliana

ASSESSORATO DELLA SALUTE
MODELLO DI PIANO TERAPEUTICO
PRESCRIZIONE DI FATTORI DI CRESCITA GRANULOCITARI (ex nota 30 e 30bis)

Azienda Sanitaria/Azienda Policlinico/IRCCS/Struttura privata accreditata⁽¹⁾

Medico prescrittore _____ Tel _____ e-mail _____

Nome e Cognome dell'assistito _____ Sesso M F
Cod. Fiscale _____ Data di nascita _____
Indirizzo _____ Tel _____
ASP di residenza _____ Prov. _____ Regione _____

La prescrizione di fattori di crescita granulocitari è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche (barrare la casella corrispondente alla condizione clinica del paziente)

- T** Trattamento della neutropenia febbrile da chemioterapia (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim)
- Neutropenia congenita (filgrastim)
- Trapianto di midollo osseo (filgrastim, lenograstim)
- Mobilizzazione di cellule staminali periferiche (filgrastim, lenograstim)
- Neutropenia HIV correlata o correlata ai farmaci antiretrovirali in pazienti pluritrattati che necessitano di farmaci ad azione neutropenizzante (filgrastim)

Farmaco prescritto:

Filgrastim Filgrastim biosimilare Lenograstim Pegfilgrastim Lipegfilgrastim

Dosaggio e posologia: _____ Durata prevista del trattamento: _____

Numero confezioni totali per Piano Terapeutico _____

PRESCRIZIONE DI TERAPIA A MAGGIOR COSTO SI NO
SE SI, MOTIVAZIONE: _____

Prima prescrizione Prosecuzione del trattamento

Data successivo controllo _____
Data _____ Timbro e firma in originale del Medico prescrittore

Copia valida per N. _____ confezioni

(1) Indicare la tipologia di Struttura ed il provvedimento con il quale è stato individuato il Centro prescrittore.

regione siciliana

ASSESSORATO DELLA SALUTE
MODELLO DI PIANO TERAPEUTICO
PRESCRIZIONE DI ERITROPOIETINE (ex 12)

Azienda Sanitaria/Azienda Policlinico/IRCCS/Struttura privata accreditata⁽¹⁾

Medico prescrittore _____ Tel _____ e-mail _____

Nome e Cognome dell'assistito _____ Sesso M F
Cod. Fiscale _____ Data di nascita _____
Indirizzo _____ Tel _____
ASP di residenza _____ Prov. _____ Regione _____

La prescrizione di eritropoietine, originatori e biosimilari, è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

Trattamento dell'anemia (Hb <11 g/dl e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dl) associata ad IRC in pazienti adulti e in soggetti pediatrici* sia in trattamento dialitico sia in trattamento conservativo. **Principi attivi:** eritropoietina alfa, eritropoietina alfa biosimilare, eritropoietina beta, darbepoietina alfa, eritropoietina zeta (o alfa biosimilare).
(* Per darbepoietina sono disponibili dati in età pediatrica solo per pazienti con età > 11 anni)

Trattamento dell'anemia (Hb < 11 g/dL e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dL) associata ad IRC in pazienti adulti. **Principi attivi:** Metossipoli-etileglicole-eritropoietina beta

Trattamento dell'anemia (Hb <10 g/dL) in pazienti adulti oncologici che ricevono chemioterapia antitumorale; in caso di Hb <8 mg/dL è indicato il ricorso all'emotrasfusione. **Principi attivi:** eritropoietina alfa, eritropoietina alfa biosimilare, eritropoietina beta, darbepoietina alfa, eritropoietina zeta (o alfa biosimilare).

Trattamento per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito di programmi di pre-donazione con le limitazioni previste in scheda tecnica. **Principi attivi:** eritropoietina alfa, eritropoietina alfa biosimilare, eritropoietina beta, eritropoietina zeta (o alfa biosimilare).

Farmaco prescritto:

Eritropoietina alfa (Eprex)	<input type="checkbox"/>	Eritropoietina beta (NeoRecormon)	<input type="checkbox"/>
Eritropoietina alfa biosimilare (Binocrit)	<input type="checkbox"/>	Darbepoietina alfa (Aranesp)	<input type="checkbox"/>
Eritropoietina zeta (alfa biosimilare Retacrit)	<input type="checkbox"/>	Metossipoli-etileglicole-eritropoietina beta (Mircera)	<input type="checkbox"/>

Dosaggio e posologia: _____ Durata prevista del trattamento: _____

Numero confezioni totali per Piano Terapeutico _____

PRESCRIZIONE DI TERAPIA A MAGGIOR COSTO SI NO
SE SI, MOTIVAZIONE: _____

Prima prescrizione Prosecuzione del trattamento

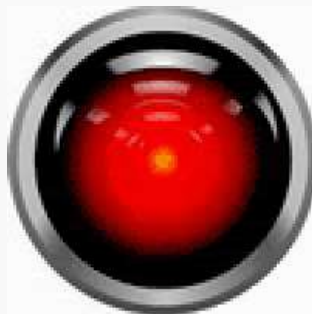
Data successivo controllo _____
Data _____ Timbro e firma in originale del Medico prescrittore

Copia valida per N. _____ confezioni

(1) Indicare la tipologia di Struttura ed il provvedimento con il quale è stato individuato il Centro prescrittore.

LESS IS MORE

- ❑ Nei pazienti con cancro l'anemia può essere dovuta sia alla malattia che ai trattamenti chemioterapici.
- ❑ La FDA ha evidenziato che nelle anemie neoplastiche non indotte da chemio o radioterapia ripristinare i livelli fisiologici di emoglobina può aumentare la mortalità totale: gli agenti stimolanti l'eritropoiesi, secondo l'ente statunitense, devono essere usati solo alla dose minima necessaria ad evitare le trasfusioni.





Motivazioni inappropriate
*Decisioni del Nucleo Tecnico per la verifica dell'attuazione degli adempimenti previsti
dal D.A. 540/14*

G-CSF

Migliore stimolazione del midollo - maggiore attività - migliore risposta - maggiore efficacia
Mancanza di biosimilari
Barrata prima prescrizione in paziente non <i>naive</i>
Prosecuzione della cura (dopo 60 – 90 gg di <i>wash-out</i> il paziente è definito <i>naive</i>)
Maggiore <i>safety</i> (in assenza di documentazione attestante la reazione avversa)

EPOETINE

Mancanza di biosimilari
Maggiore efficacia
Lenta correzione dell'anemia
Barrata prima prescrizione in paziente non <i>naive</i>
Prosecuzione della cura (dopo 60 – 90 gg di <i>wash-out</i> il paziente è definito <i>naive</i>)
Maggiore stabilità
Dispositivo anti-infortunio
Maggiore <i>safety</i> (in assenza di documentazione attestante la reazione avversa)



Il Nucleo Tecnico ha altresì stabilito che le seguenti motivazioni devono essere valutate considerando le particolarità del singolo caso clinico e non possono essere sistematicamente apposte:

- **maggiore termostabilità** per lenograstim e ormone somatotropo;
- **maggiore compliance** per darbepoetina, metossipolietilenglicole-epoetina beta, pegfilgrastim, lipegfilgrastim e ormone somatotropo;
- **lunga emivita** per darbepoetina, metossipolietilenglicole-epoetina beta, pegfilgrastim e lipegfilgrastim;

Si ricorda inoltre che in caso di motivazioni riportanti:

- **“inefficacia terapeutica”** e **“problemi legati al profilo di sicurezza del medicinale”**, è necessario documentare tali eventi attraverso la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa ai sensi della normativa vigente;
- **“intolleranza/allergia”** manifestatesi in seguito al trattamento è necessario compilare la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa ai sensi della normativa vigente. Per i pazienti con nota **“intolleranza/allergia”** è necessario fornire apposita documentazione.



Ask your doctor:

- Can my chemotherapy treatment cause low levels of white blood cells or infection?
- What is my risk of getting a febrile neutropenia infection?
- Do I have other factors that could put me at risk for infection, such as age or a weak immune system?
- What are the signs and symptoms of an infection?
- What side effects should I report right away?
- Do you recommend that I take a drug to help my body make more white blood cells? Why or why not?
- Is there a different type of chemotherapy that would not lower my white blood cell count?

μοιηρ πορ ιοωρε ιηλ κρητε ριοορ σεη κοπιε