

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



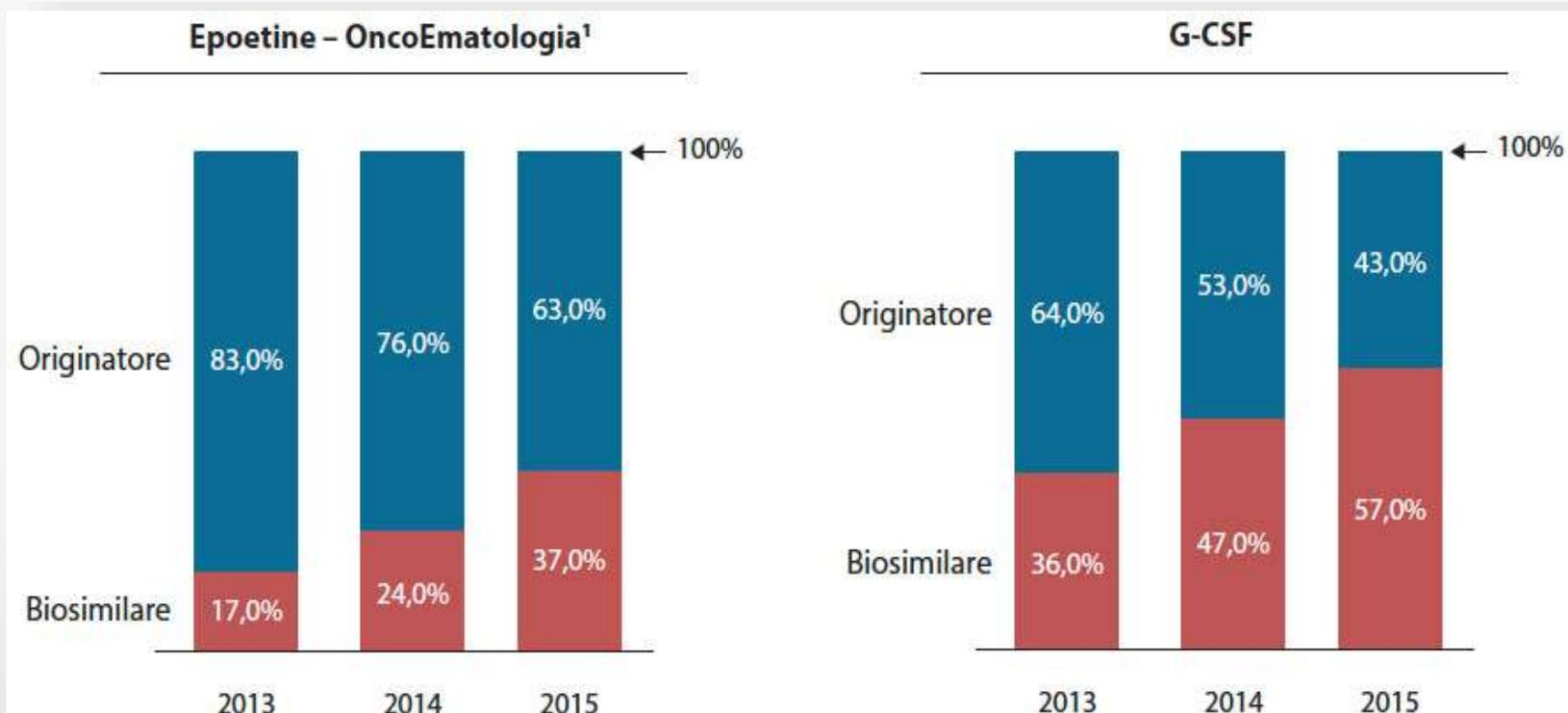
## ERITROPOIETINE

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.*



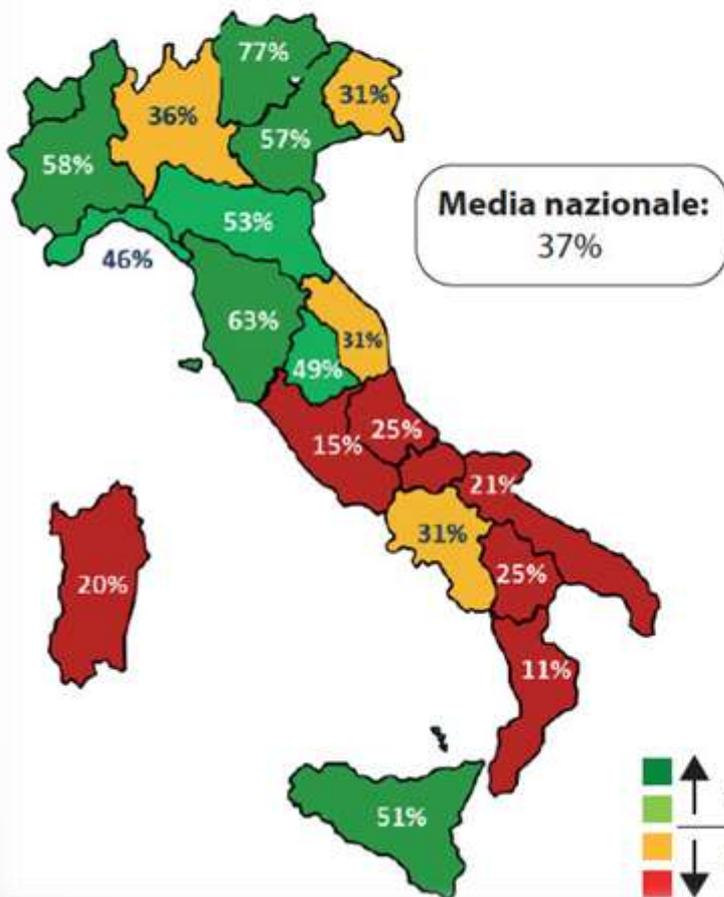
*Elaborazione da dati IMS*

*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.*



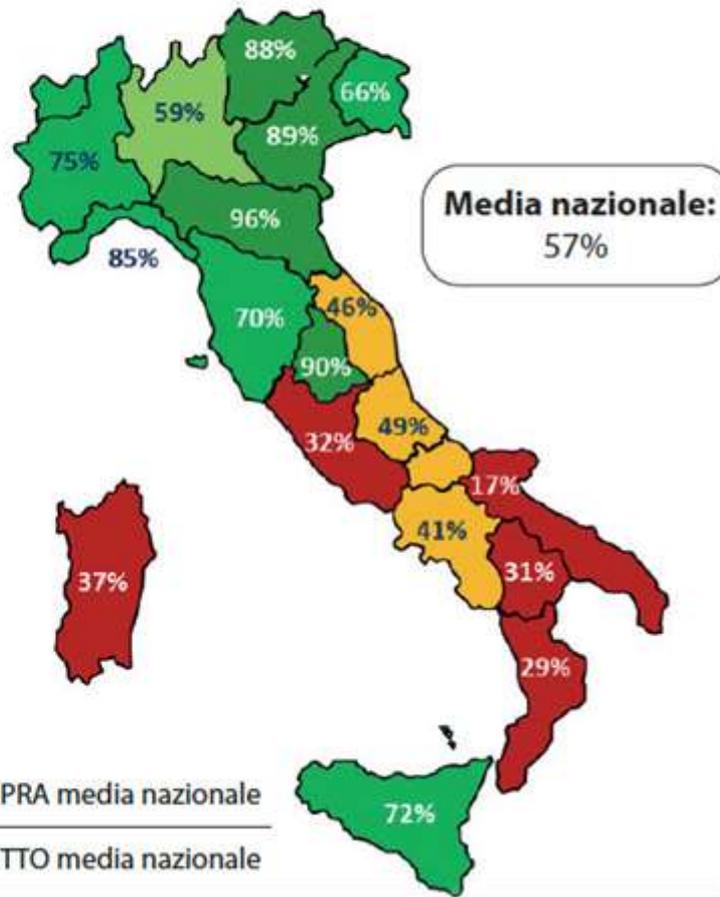
Penetrazione del biosimilare per regioni 2015

Epoetine - OncoEmatologia<sup>1</sup>



Penetrazione del biosimilare per regioni 2015

G-CSF



*Elaborazione da dati IMS*



[BioDrugs](#)

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

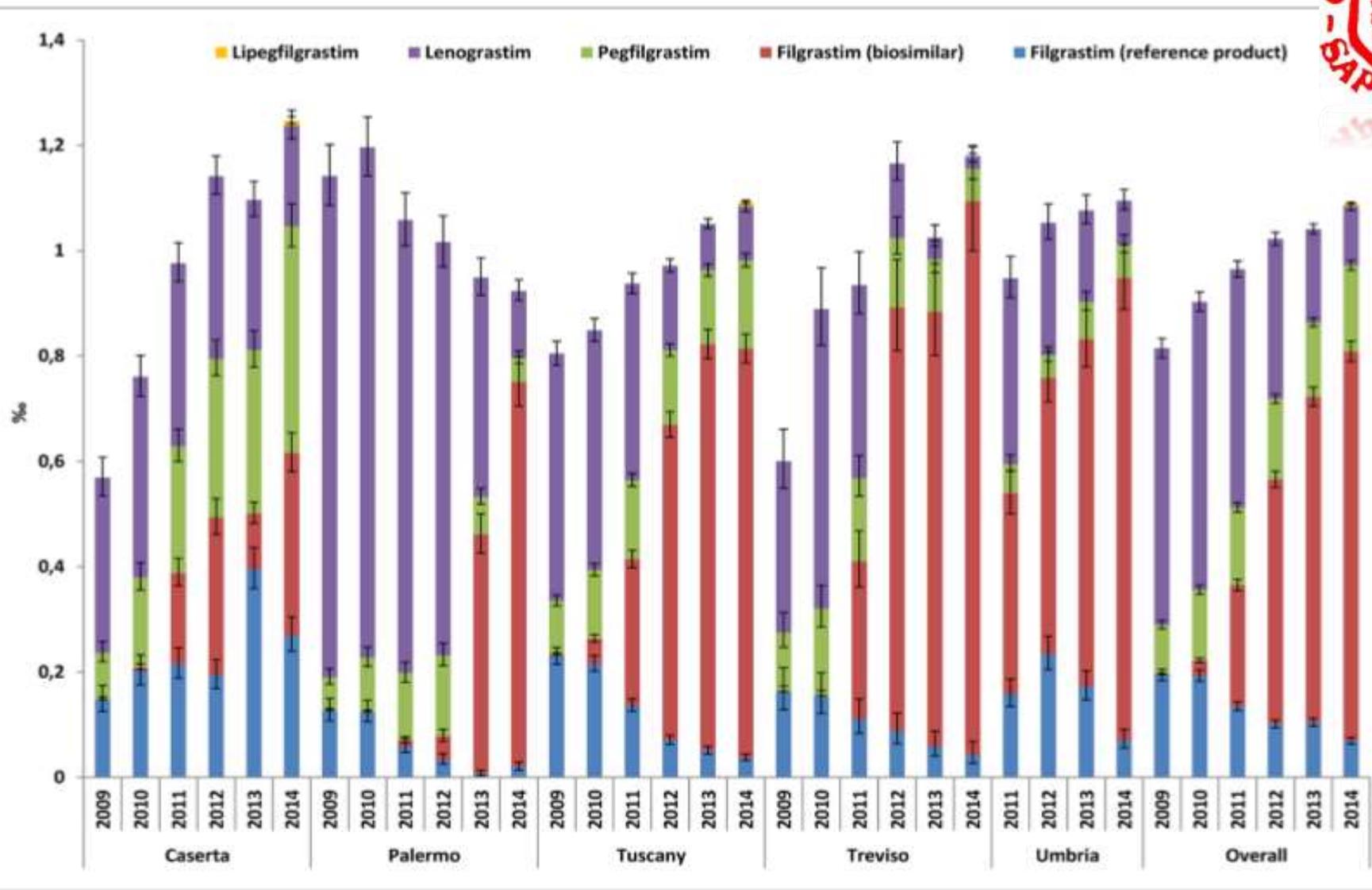
## How did the Introduction of Biosimilar Filgrastim Influence the Prescribing Pattern of Granulocyte Colony-Stimulating Factors? Results from a Multicentre, Population-Based Study, from Five Italian Centres in the Years 2009–2014

**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.**

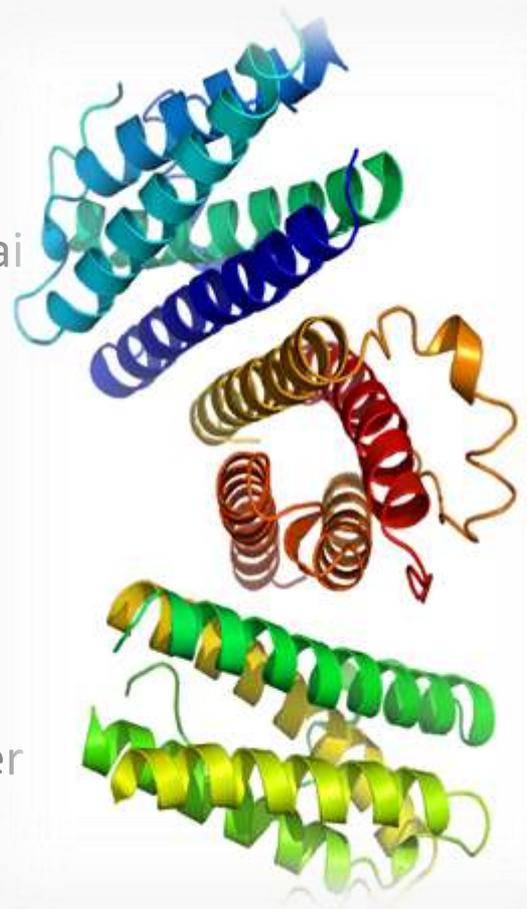
**During the first year of treatment, switching between different G-CSFs was very frequent (20.3 %).**





# 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/mm<sup>3</sup>  
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

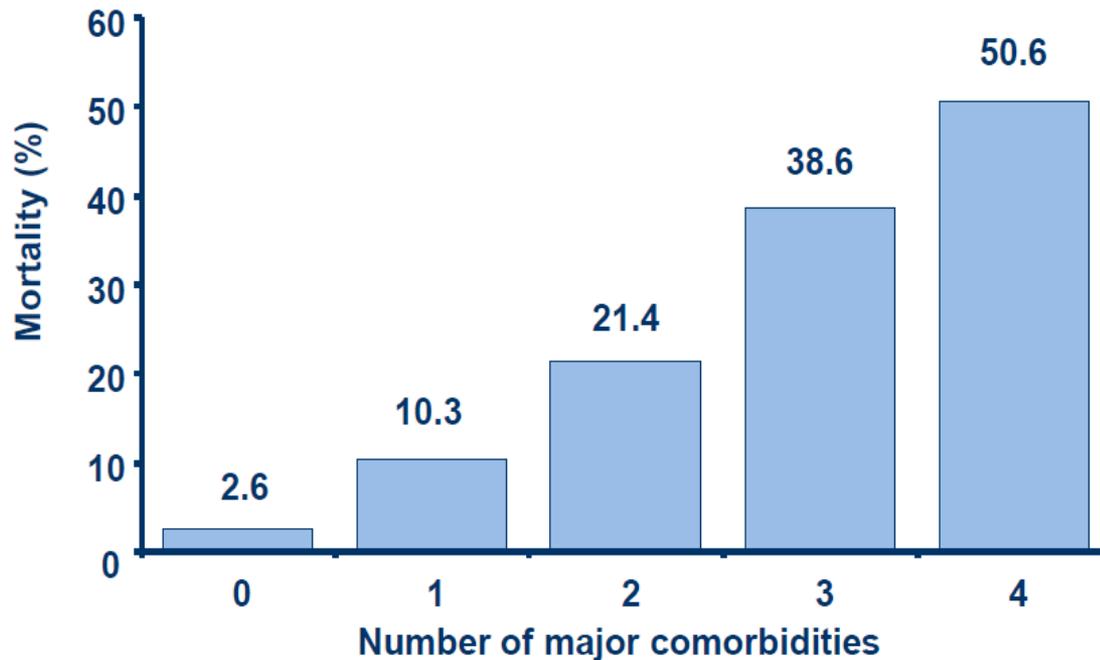
Comorbidità  
Polimorfismo genetico  
Ambiente e abitudini di vita

### MALATTIA DI BASE

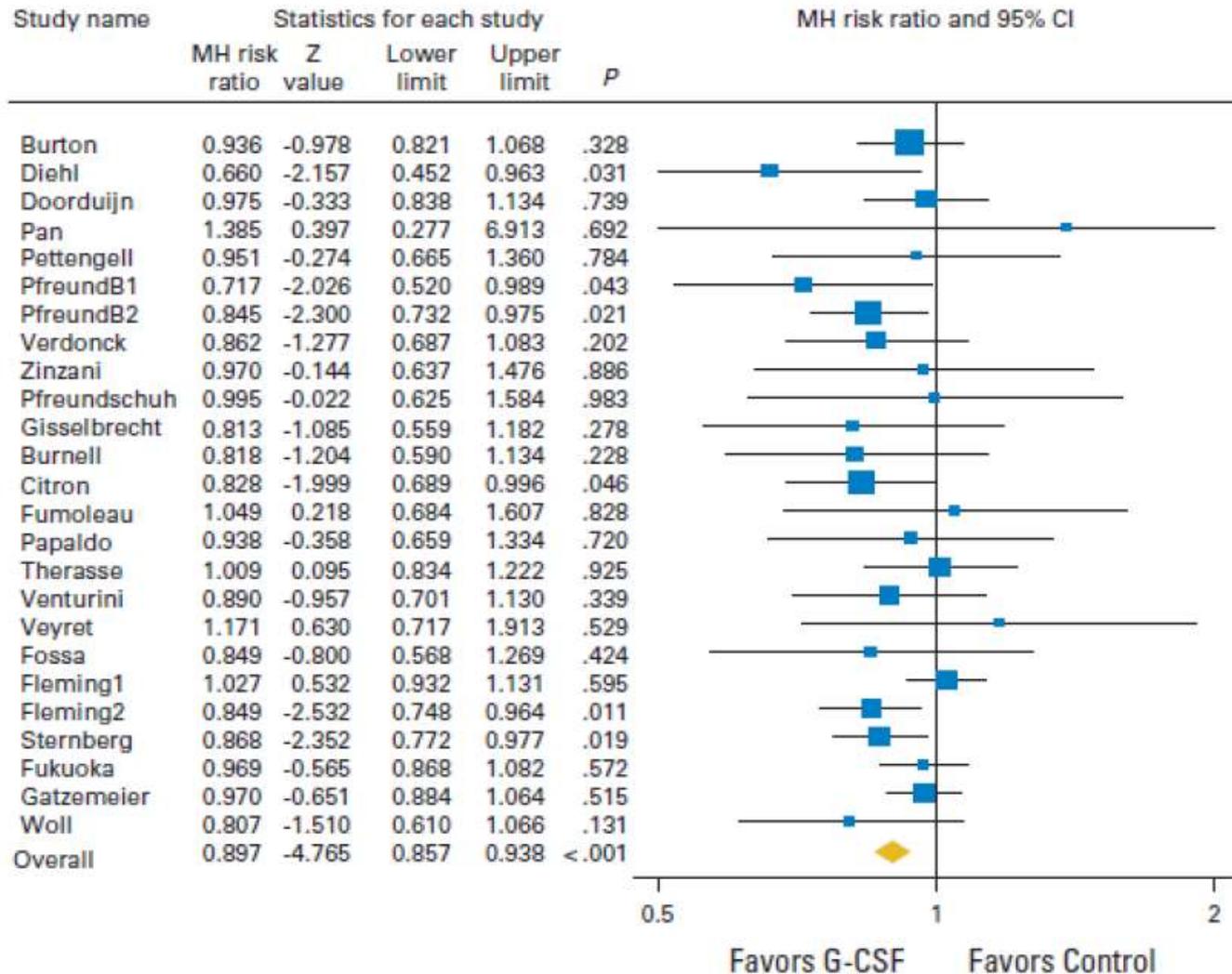
LAM, MM, LLC, linfoma, Tumore solido  
con infiltrazione midollare  
Stadio avanzato, recidiva o progressione

# 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



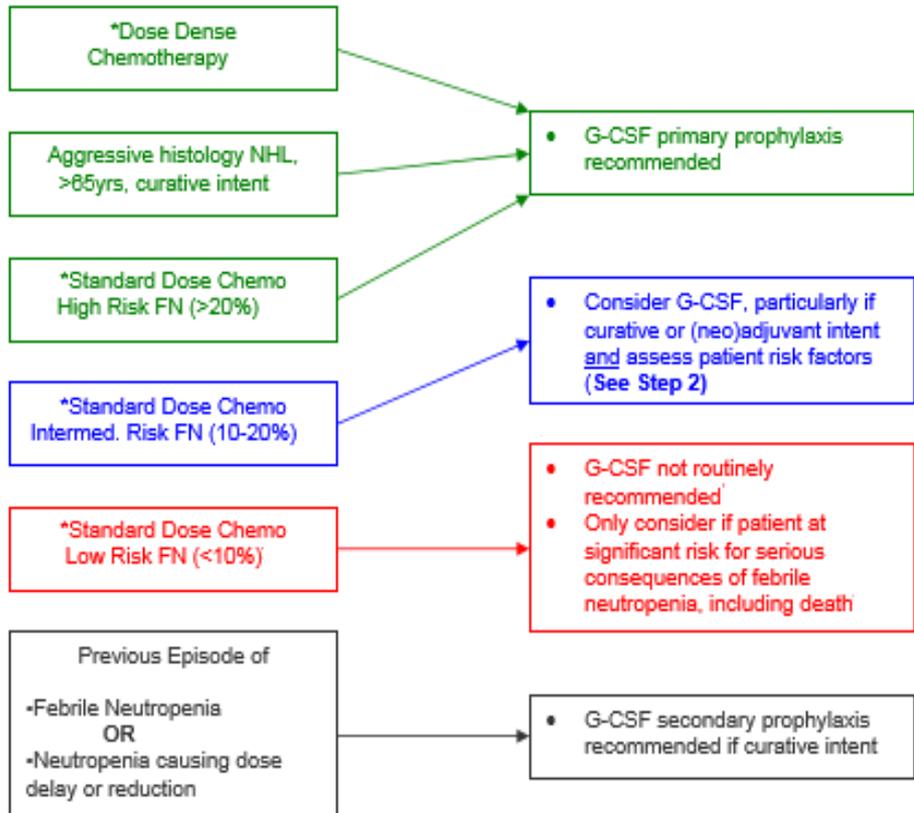


**Step 1. Evaluate patient for risk of febrile neutropenia (FN) prior to each cycle**

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*

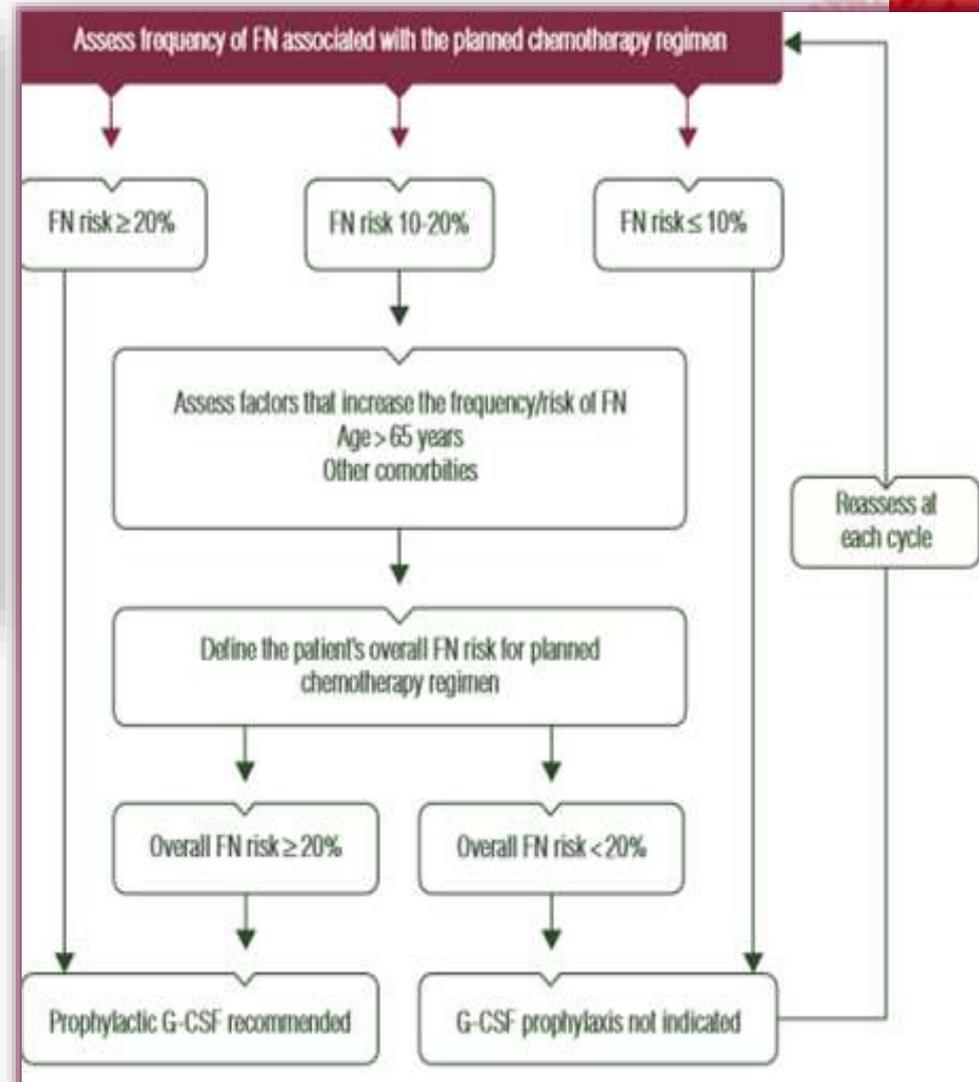
- age > 65 years
- poor PS (ECOG >2)
- poor nutritional status
- bone marrow involvement
- advanced disease
- other serious co-morbidities (i.e. diabetes, CVD, COPD, etc.)
- extensive prior treatment
- number of myelosuppressive agents used (>2)
- presence of open wounds or active infections
- concomitant 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%)<sup>4</sup>

### 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<sup>1,4,5</sup>

## EXAMPLES OF CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH AN INTERMEDIATE RISK OF FEBRILE NEUTROPENIA (10-20%)<sup>4</sup>

### 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<sup>(1)</sup>

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, lippegfilgrastim)
- 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  Lippegfilgrastim

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<sup>(1)</sup>

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

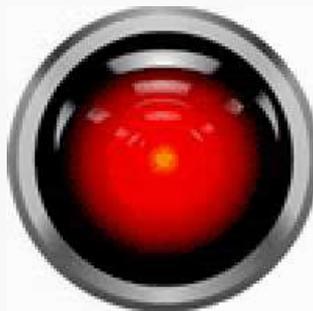
Data successivo controllo \_\_\_\_\_  
Data \_\_\_\_\_ Timbro e firma in originale del Medico prescrittore

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?

μονηρ πορ ιοωρε ιηλ κρητε ριοοφ σεη κοπηε