

# **FARMACI BIOLOGICI** **CONTINUITÀ TERAPEUTICA** **TRA CLINICA E GOVERNANCE**

Milano 28 Novembre 2019

2019 **MOTORE**   
**SANITÀ**  
Gestire il Cambiamento

## **UN'ESPERIENZA DI *REAL LIFE*** **EBPM BIOSIMILARI UN ANNO DOPO**

Cimminiello C. Milano



# Disclosures

***Il sottoscritto Claudio Cimminiello***

*ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,*

dichiara

*che negli ultimi due anni ha ricevuto onorari per relazioni a congressi e consulenza con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:*

- *BMS/Pfizer*
- *Sanofi*
- *Daiichi Sankyo*
- *BAYER*
- *Boehringer Ingelheim*



# LMWHs ARE THEY ALL THE SAME?

Therapeutic Equivalency

**DEBATE**

Low molecular weight

P. PRANDONI  
Department of Medical and Surgical Sciences

**DEBATE**

Low molecular weight heparins: are they interchangeable? No

G. G. NENCI  
Division of Internal and Cardiovascular Medicine

Department of Internal Medicine, University of Perugia, Italy

University of Padua Medical School, Padua, Italy

interchangeable? Yes

S

ogy



**From 2011 Generic Enoxaparins have entered  
the US market:**

**Amphastar  
Sandoz  
Winthrop  
Chemi/Teva**



## LMWH PRODUCTS AND THEIR COPIES: THE TWO (FORMERLY) DIFFERENT APPROACHES OF FDA AND EMA

- FDA classifies LMWHs as semi-synthetic products
- EMA classifies LMWHs as biological products



## LMWH PRODUCTS AND THEIR COPIES: THE TWO DIFFERENT APPROACHES OF FDA AND EMA

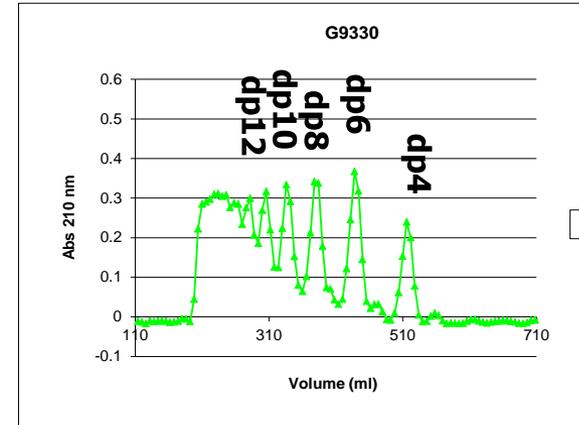
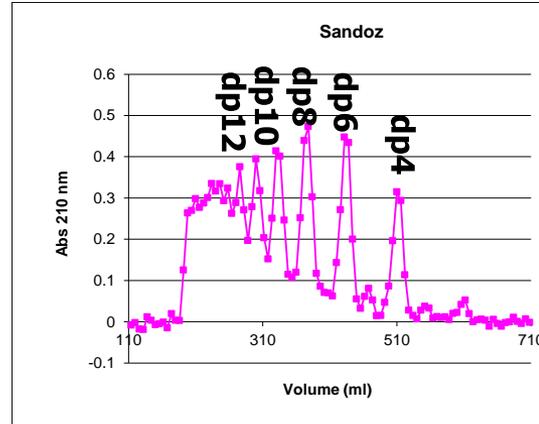
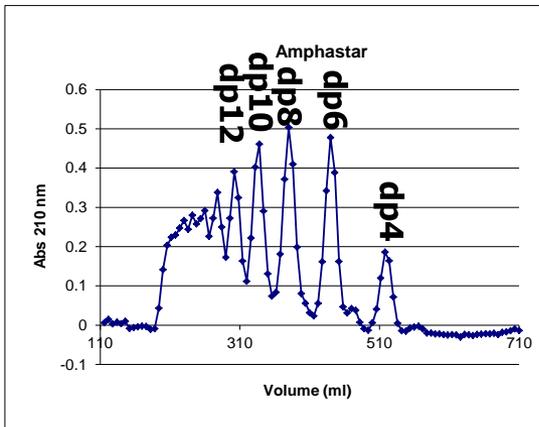
FDA approves a copy of an LMWH originator if five criteria are met

- (i) heparin source
- (i) method of depolymerization
- (i) basic disaccharide unit of specific polysaccharide fragments and specific sequences of oligosaccharides
- (i) biological and biochemical evaluation tests
- (i) in vivo equivalence of the pharmacodynamics profile

# Size-homogeneous chromatographic fractions



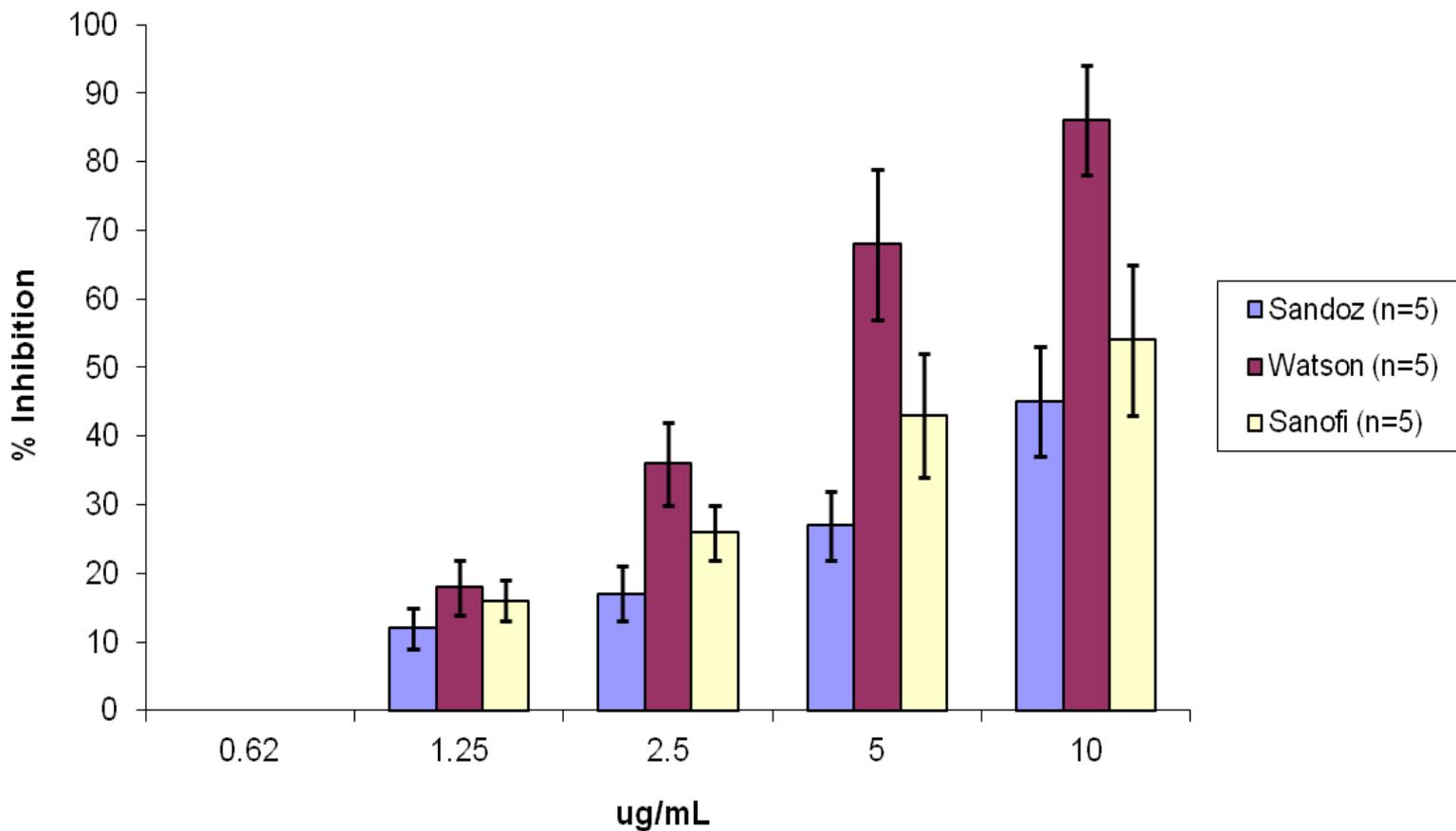
## Gel permeation elution profiles on Bio-gel P6 of enoxparins



				Area %					
Sample	>Dodeca	Dodeca	Deca	Octa	Hexa	Penta	Tetra	<Tetra	
Amphastar	32.2	8.6	15.0	17.8	15.5	2.0	7.2	1.5	
Sandoz	34.3	9.4	10.2	16.4	13.4	1.8	9.7	4.9	
Lovenox	40.2	7.8	11.8	15.0	14.3	1.1	8.7	1.2	



## A Comparison of the Anti-Xa effects of Various Generic LMWHs





## LMWH PRODUCTS AND THEIR COPIES: THE TWO DIFFERENT APPROACHES OF FDA AND EMA

EMA required (now no longer) in addition to phase I studies using anti-factor Xa and anti-thrombin assays:

- i) Studies on activated partial thromboplastin time, prothrombin time, release of tissue factor pathway inhibitor.
- ii) assessment of the formation of PF4 antibodies and the occurrence of heparin-induced thrombocytopenia (HIT-II).
- iii) At least one adequately powered, randomized, double-blind and parallel group clinical trial in the setting of prevention of VTE or arterial thromboembolism or treatment of VTE.



# GUIDELINE ON NON-CLINICAL AND CLINICAL DEVELOPMENT OF SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING LOW-MOLECULAR-WEIGHT-HEPARINS



London, 19 March 2009  
EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007

## Clinical efficacy

Since a clear correlation between surrogate PD parameters (anti FXa or anti FIIa) and clinical outcome has not been established, a similar biological medicinal product containing LMWH should show equivalent efficacy and safety to a reference product approved in the EU. This therapeutic equivalence should be demonstrated in at least one adequately powered, randomised, double-blind, parallel group clinical trial. In theory, this could be done either in the setting of prevention of venous or arterial thromboembolism, or in the setting of treatment of venous thromboembolism. However, the most sensitive model to detect potential differences in efficacy between the new LMWH and the reference product should be selected.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 July 2016  
EMA/CHMP/482423/2016  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion<sup>1</sup> (initial authorisation)

Inhixa  
enoxaparin sodium



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 July 2016  
EMA/CHMP/482415/2016  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion<sup>1</sup> (initial authorisation)

Thorinane  
enoxaparin sodium



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 July 2016  
EMA/536977/2016  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

## Assessment report

# UNICA DOCUMENTAZIONE CLINICA SU EFFICACIA E SICUREZZA: STUDIO RANDOMIZZATO SU 20 VOLONTARI SANI, SINGOLO CIECO, CROSS-OVER

### Note

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



## Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins

### Clinical efficacy

Pivotal evidence for similar efficacy will be derived from the similarity demonstrated in physicochemical, functional and pharmacodynamic comparisons. A dedicated comparative efficacy trial is therefore not considered necessary.



### Clinical safety

Biosimilar and reference LMWH should exhibit convincingly similar physicochemical and functional characteristics and pharmacodynamic profiles. Under this premise, adverse effects that are related to exaggerated pharmacological effects (e.g. bleeding) can be expected at similar frequencies. If, in addition, the impurity profile and the nature of excipients of the biosimilar do not create uncertainties with regard to their impact on safety/ immunogenicity, a safety/immunogenicity study may not be needed. In this case, further exploration of the immunogenic potential as suggested in section 4 (*Non-clinical studies*) should be performed.



Otherwise, comparative safety/immunogenicity data in patients should be generated pre-marketing. In such a clinical study, immunogenicity assessment should include the determination of HPF4- antibodies and the obligatory monitoring of platelet counts for the detection of HIT II events. In addition, major bleeding events and clinically relevant non-major bleeding events should be carefully assessed and documented. A consistent and clinically relevant classification of bleedings should be used. Preferably, the adjudication of bleeding events should be performed by a central independent and blinded committee of experts.



## Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins

Draft agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP)	April 2008
Adopted by CHMP for release for consultation	April 2008
End of consultation (deadline for comments)	October 2008
Draft agreed by BMWP	February 2009
Adopted by CHMP	October 2009
Draft revision agreed by BMWP	November 2012
Adopted by CHMP for release for consultation	17 January 2013
Start of public consultation	31 January 2013
End of consultation (deadline for comments)	31 July 2013
Agreed by BMWP	October 2016
Adopted by CHMP	10 November 2016
Date of coming into effect	01 June 2017

This guideline replaces 'Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins' (EMA/CHMP/BMWP/118264/2007).



# Biosimilari di Enoxaparina in Italia

- **Inhixa – TECHDOW** in commercio in Italia da dicembre 2017

**Dosaggi autorizzati:**

2.000 UI (20mg)/0,2 ml

4.000 UI (40mg)/0,4 ml

- **Rovinadil\* – ROVI** in commercio in Italia da ottobre 2019

**Dosaggi autorizzati:**

2.000 UI (20mg)/0,2 ml

4.000 UI (40mg)/0,4 ml\*\*

6.000 UI (60mg)/0,6 ml \*\*

8.000 UI (80mg)/0,8 ml

10.000 UI (100mg)/1 ml

\*concessione di vendita a CABER FARMACEUTICI

\*\* in commercio solo 4.000 UI e 6.000 UI

6.000 UI (60mg)/0,6 ml

8.000 UI (80mg)/0,8 ml

10.000 UI (100mg)/1 ml

- **Ghemaxan – ITALFARMACO** in commercio in Italia da marzo 2019

**Dosaggi autorizzati:**

2.000 UI (20mg)/0,2 ml

4.000 UI (40mg)/0,4 ml

6.000 UI (60mg)/0,6 ml

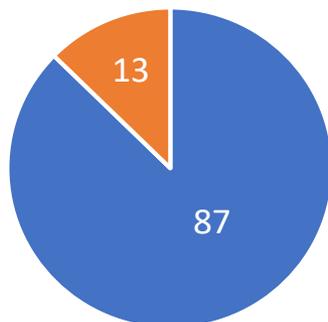
8.000 UI (80mg)/0,8 ml

10.000 UI (100mg)/1 ml

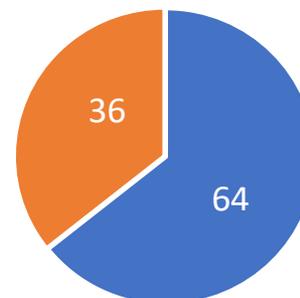
# Consumi Enoxaparina in Italia



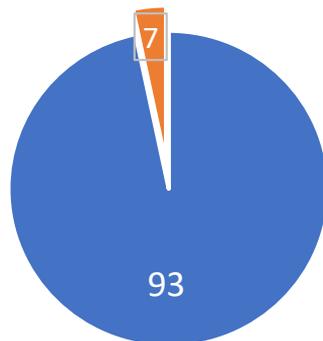
Anno 2018



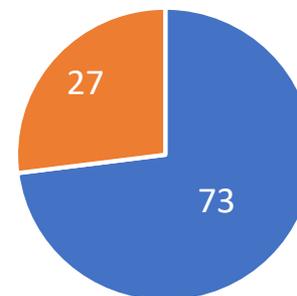
Primo semestre 2019



Incidenza % consumi



Incidenza % spesa



ORIGINATOR

BIOSIMILARI (prezzo al pubblico -26% vs originator) 16

Fonte: Dati IBG Italian Biosimilar Group

# Le regole per farmaci biologici e biosimilari - Legge di stabilità (dicembre 2016)



## La legge prevede:

- No sostituzione automatica fra farmaco biologico **originator** e il biosimilare e tra i biosimilari

Il farmacista al pubblico non può sostituire il farmaco prescritto. Nel caso dei biosimilari solo il medico può cambiare la prescrizione

- No gare a lotto unico fra principi attivi differenti di farmaci biologici
  - ✓ Gare a lotto unico solo per il medesimo livello di ATC (ATC 5)

Enoxaparina, Nadroparina, Parnaparina = lotti separati  
Enoxaparina originator e biosimilare = stesso lotto

- Centrali regionali d'acquisto predisporranno il lotto unico per stessa via di somministrazione e stesso dosaggio
- Quando disponibili più di 3 prodotti con lo stesso principio attivo :
  - ✓ Accordo quadro per i primi 3 prodotti della gara a lotto singolo con stesso dosaggio e stessa via di somministrazione

Il medico deve prescrivere i farmaci presenti nell'accordo quadro (la normativa non precisa le % previste per i tre farmaci)

NB: i pazienti devono essere trattati, con uno dei primi tre farmaci nella graduatoria dell'accordo quadro classificati secondo il criterio del minor prezzo o dell'offerta economicamente più vantaggiosa

# Gare regionali regionali Enoxaparina



## Gare per dosaggio e non per Unità Internazionali (UI)



**Piemonte  
e Lazio**

Aggiudicazione	
Enoxaparina 2000 UI	Inhixa (Techdow)
Enoxaparina 4000 UI	Enoxaparina Rovi (Rovi)
Enoxaparina 6000 UI	Clexane (Sanofi)
Enoxaparina 8000 UI	Clexane (Sanofi)
Enoxaparina 10000 UI	Enoxaparina Rovi (Rovi)

**Friuli**

Aggiudicazione	
Enoxaparina 2000 UI	Nessuna offerta
Enoxaparina 4000 UI	Inhixa (Techdow)
Enoxaparina 6000 UI	Enoxaparina Rovi (Rovi)
Enoxaparina 8000 UI	Enoxaparina Rovi (Rovi)
Enoxaparina 10000 UI	Enoxaparina Rovi (Rovi)



... da un «Foglio Unico di Terapia»....



Enoxaparina Sodica (Clexane 10FSIR 6000 UI 0,6 ml)	h8	1
--	----	---

Enoxaparina Sodica (Inhixa 10SIR 4000 UI 0,4 ml)	h20	1
--	-----	---

*(Donna di 76 anni, peso 53 Kg Diagnosi: Embolia Polmonare)*

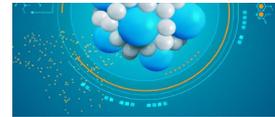


## Denominazione e identificazione dei farmaci biologici, compresi i farmaci biosimilari



- ❑ Come richiesto dalla normativa europea, tutti i farmaci autorizzati alla commercializzazione devono presentare una denominazione commerciale che può essere costituita da un nome di fantasia (brand) oppure dalla denominazione del principio attivo seguita da un marchio o dal nome dell'azienda titolare di AIC.
- ❑ Pertanto, ogni farmaco biologico, inclusi i biosimilari, è chiaramente identificabile attraverso una denominazione univoca formalmente approvata dalle Autorità regolatorie competenti come parte del processo di autorizzazione.
- ❑ La denominazione commerciale approvata, insieme al numero di lotto, è importante per una chiara identificazione del farmaco ai fini del monitoraggio delle reazioni avverse e per raccogliere le informazioni sul farmaco e quindi garantirne la tracciabilità.

# Secondo Position Paper AIFA sui farmaci biosimilari *(pubblicazione GU 8 maggio/2018)*



**Utilizzo di biosimilari  
nell'ambito della  
Legge n.648/1996**

- ❑ Anche i prodotti biologici possono essere utilizzati per l'uso off-label, e quindi nel caso di un medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo off-label e sia, quindi, presente nel richiamato elenco, l'inserimento del biosimilare non è automatico, ma viene verificato caso per caso dalla CTS, che si riserva la possibilità di esprimere il proprio parere sulla base delle evidenze scientifiche e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.
- ❑ La CTS ha inoltre recentemente definito i «Criteri generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nelle liste di cui alla Legge n. 648/96 per le indicazioni per le quali è disponibile il rispettivo originatore».

**Inserimento delle EBPM nell'elenco dei medicinali per uso umano erogabili a totale carico del SSN ai sensi della legge 23 dicembre 1996 n.648 (GU 199 27/8/2012 - Determina 1316/2015 – Determina 998/2016 )**



	<b>Enoxaparina</b>	<b>Dalteparina</b>	<b>Nadroparina</b>	<b>Reviparina</b>	<b>Parnaparina</b>	<b>Bemiparina</b>
<b>Profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>no</b>	<b>no</b>	<b>no</b>
<b>Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli antivitamina K per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Utilizzo nella profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KHORANA &gt; 3)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Usa Pediatrico (Clexane) Profilassi e terapia della malattia tromboembolica venosa e arteriosa. Prevenzione delle occlusioni dei cateteri venosi centrali e periferici e delle trombosi ad essi correlate</b>	<b>X</b>	<b>no</b>	<b>no</b>	<b>no</b>	<b>no</b>	<b>no</b>

# Utilizzo di biosimilari di enoxaparina nell'ambito della Legge n.648/96



## Esiti Area Pre-Autorizzazione CTS 29, 30 e 31 ottobre 2018

**3.** Valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) per le indicazioni presenti nelle liste di cui alla Legge n. 648/96.

**Parere CTS: La CTS esprime parere favorevole**

**Publicato in Gazzetta Ufficiale il 27 dicembre 2018**