



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



I biosimilari: scelta consapevole tra costi ed efficacia GH (ormone della crescita)

Maurizio Poggi
UOC Endocrinologia – Azienda Ospedaliera
Sant'Andrea - Roma



Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- Novartis
- Eli Lilly
- Ipsen



Scelta consapevole tra costi ed efficacia

- ✓ Contesto socio-assistenziale e appropriatezza
- ✓ La nota 39
- ✓ Efficacia e sicurezza del biosimilare: dove siamo dopo 10 anni
- ✓ Terapia con hGH: costi
- ✓ Realtà regionali (Italia 1815 vs 2017)
- ✓ Messaggi per il ns quotidiano

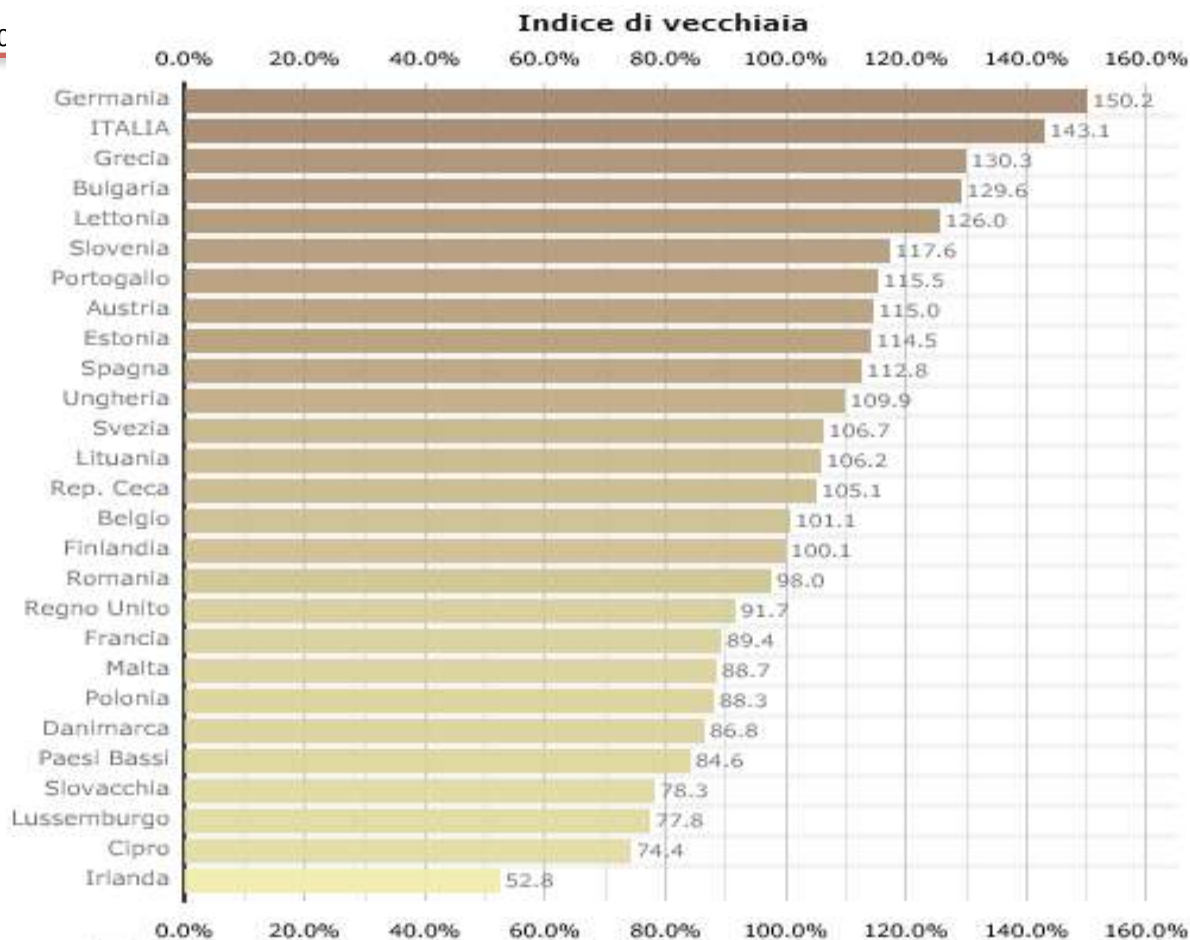


Contesto Socio-Assistenziale



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2016



ANNUARIO
STATISTICO
ITALIANO

2016

Istat 
Istituto Nazionale
di Statistica



Contesto assistenziale: le dinamiche

- ✓ Invecchiamento della popolazione
- ✓ Aumento di prevalenza di patologie croniche (diabete, scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa e BPCO)
- ✓ Si convive più a lungo con la cronicità
- ✓ Target da raggiungere, per ciascuna patologia, sempre più ambiziosi
- ✓ Risorse sempre più limitate (necessità di contenimento spesa sanitaria)



Appropriatezza prescrittiva

L'appropriatezza prescrittiva è un obiettivo costante ed in continua evoluzione, identificandosi con la maggior parte degli obiettivi della qualità di un Servizio Sanitario:

- mutamento del quadro epidemiologico,
- progressi scientifici, tecnologici, farmacologici,
- situazione socio-economica



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



L'appropriatezza prescrittiva

Una prescrizione può essere considerata appropriata se:

- effettuata all'interno delle indicazioni cliniche raccomandate dalle Linee Guida
- all'interno delle indicazioni d'uso (dose, durata, ...) per le quali è dimostrata l'efficacia



Scelta consapevole tra costi ed efficacia

- ✓ Contesto socio-assistenziale e appropriatezza
- ✓ La nota 39
- ✓ Efficacia e sicurezza del biosimilare: dove siamo dopo 10 anni
- ✓ Terapia con hGH: costi
- ✓ Realtà regionali (Italia 1815 vs 2017)
- ✓ Messaggi per il ns quotidiano



Roma, 9-12 novembre 2017

NOTA 39



ITALIAN CHAPTER

STDG

STDG/P 6720



Agenzia Nazionale del Farmaco

AIFA

Direttore Generale

Roma 24.06.14

AL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA
Ufficio pubblicazione leggi e decreti
Via Arenula –
00100 Roma

OGGETTO: Modifica alla Nota 39 di cui alla Determina del 29 Luglio 2010



Roma, 9-12 novembre



ITALIAN CHAPTER

SPECIAL FEATURE

Clinical Practice Guideline

Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Mark E. Molitch, David R. Clemmons, Saul Malozowski, George R. Merriam, and Mary Lee Vance

Northwestern University Feinberg School of Medicine (M.E.M.), Chicago, Illinois 60611; University of North Carolina School of Medicine (D.R.C.), Chapel Hill, North Carolina 27599; National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease, National Institutes of Health (S.M.), Bethesda, Maryland 20892; Veterans Affairs Puget Sound Health Care System (G.R.M.), Seattle, Washington 98493; University of Washington School of Medicine (G.R.M.), Tacoma, Washington 09493; and University of Virginia Health Science Center (M.L.V.), Charlottesville, Virginia 22908



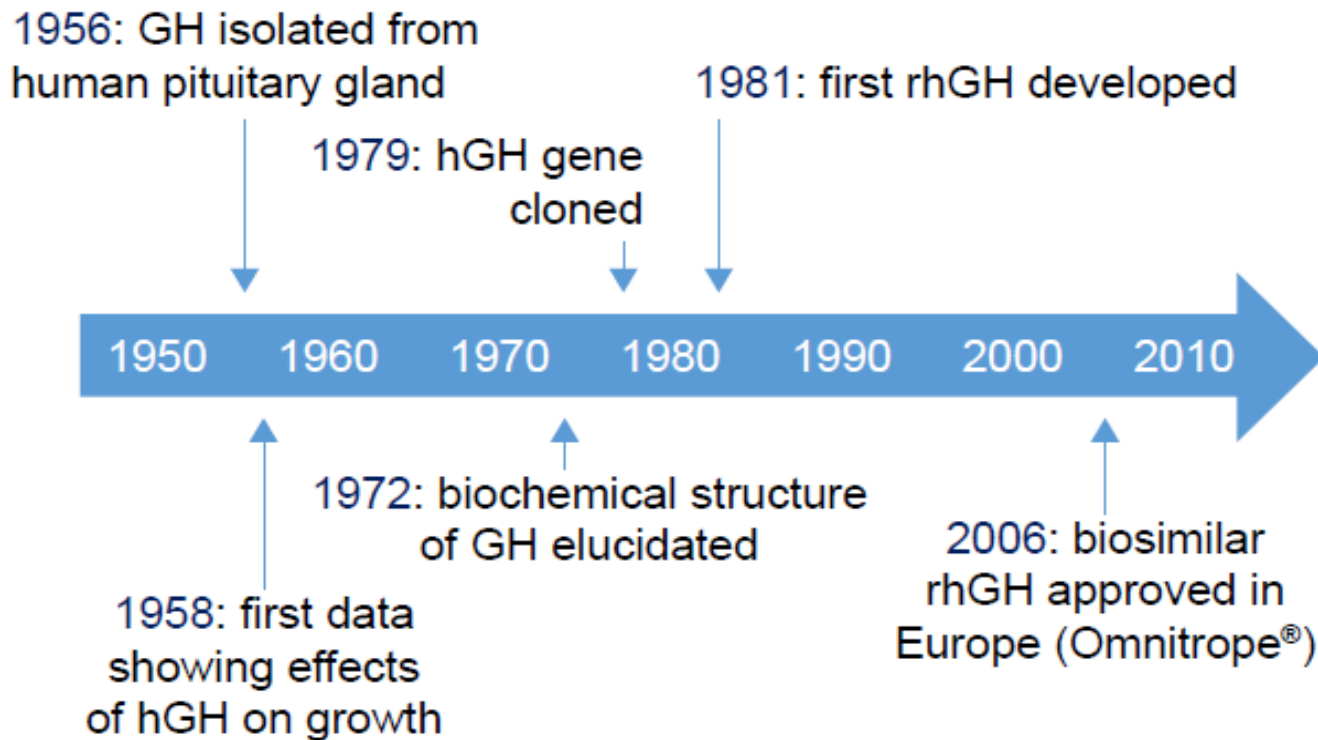
Conclusions

- ✓ GHD can persist from childhood or be newly acquired. Confirmation through stimulation testing is usually required unless there is a proven genetic/structural lesion persistent from childhood. **GH therapy offers benefits in body composition, exercise capacity, skeletal integrity, and quality of life measures and is most likely to benefit those patients who have more severe GHD.** The risks associated with GH treatment are low. GH dosing regimens should be individualized. The final decision to treat adults with GHD requires thoughtful clinical judgment with a careful evaluation of the benefits and risks specific to the individual.
- ✓ GH treatment of GH-deficient adults has been approved since 1996, with the accumulation of much clinical experience. **Although treatment appears to be safe overall, certain areas continue to require long-term surveillance, such as risks of glucose intolerance, pituitary/hypothalamic tumor recurrence, and cancer.**



Scelta consapevole tra costi ed efficacia

- ✓ Contesto socio-assistenziale e appropriatezza
- ✓ La nota 39
- ✓ Efficacia e sicurezza del biosimilare: dove siamo dopo 10 anni
- ✓ Terapia con hGH: costi
- ✓ Realtà regionali (Italia 1815 vs 2017)
- ✓ Messaggi per il ns quotidiano



GH **Table 3** Data limitations related to safety issues.**app****in c**Age at on
GH treatm

Child

Adult

Insufficient duration and unknown completeness of follow-up

Lack of appropriate comparison populations

Lack of complete documentation of GH dose-specific exposure

Lack of dose-specific assessment of IGF1 concentrations

Insufficient control for selection bias

Inconsistent definition and validation of outcomes

Insufficient sample sizes to allow assessment of low incidence outcomes

Reporting bias and lack of sensitivity to detect more subtle effects

cal
dyes with time
ment Level:

Ten years of biosimilar recombinant human growth hormone in Europe

Paul Saenger

Division of Pediatric Endocrinology,
Department of Pediatrics, Winthrop
University Hospital, Mineola, NY, USA

this medicine. There are a number of safety concerns that apply to all rhGH products, including the impact on risk of malignancies, the impact on glucose homeostasis, and the formation of antibodies to endogenous/exogenous GH.^{9,10} There are additional concerns that relate to a biosimilar rhGH, such as safety in indications granted on the basis of extrapolation and the impact of changing to biosimilar rhGH from other rhGH treatments.¹¹ It is therefore reassuring that, to date,

**Table I** Pivotal phase III studies with Omnitrope®

Study	AQ study^{6,7}	Lyo study⁶	Spanish study⁸
Design	Randomized, controlled, open-label study (Poland, Hungary)	Open-label, non-comparative multicenter study (Poland, Hungary)	Open-label, non-comparative multicenter study (Spain)
Subjects	Prepubertal children with GHD, previously untreated with rhGH	Prepubertal children with GHD, previously untreated with rhGH	Prepubertal children with GHD, previously untreated with rhGH
Investigational medicinal products	Omnitrope® 5 mg/mL lyophilized Omnitrope® 3.3 mg/mL liquid Reference medicine	Omnitrope® 5 mg/mL lyophilized	Omnitrope® 3.3 mg/mL liquid
Dose	0.03 mg/kg SC	0.03 mg/kg SC	0.03 mg/kg SC
Duration	Up to 84 months	Up to 48 months	Up to 60 months (mean 44 months)
Number of subjects	89	51	70

Abbreviations: GHD, growth hormone deficiency; rhGH, recombinant human growth hormone; SC, subcutaneous.



Tp con biosimilare: efficacia



ITALIAN CHAPTER

Figure 1. Height SDS for pre-treated and growth hormone-naïve GHD and SGA patients following 2 years of Omnitrope® treatment

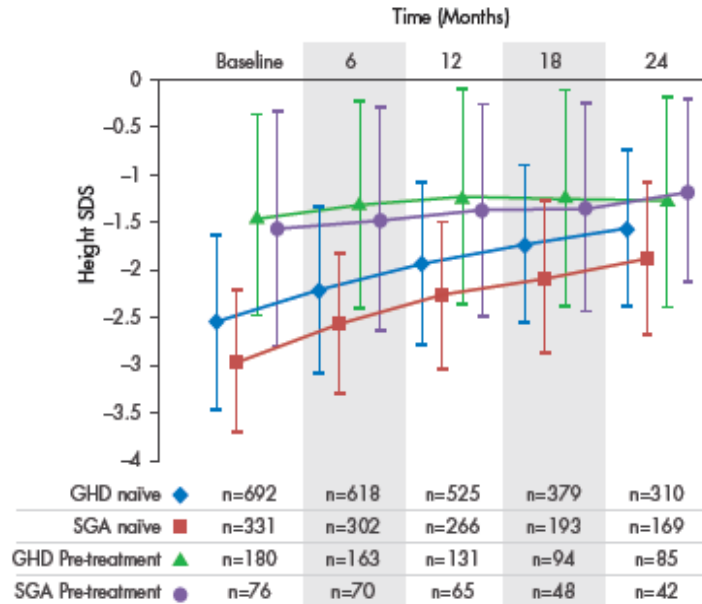
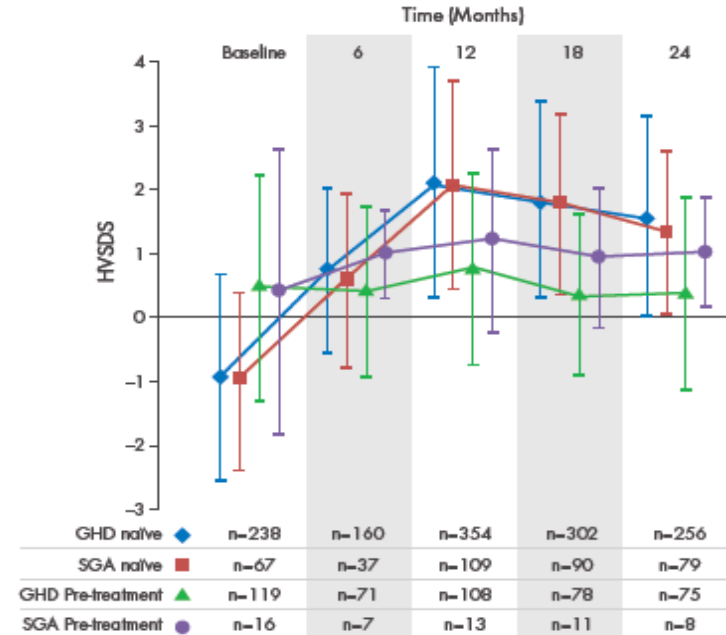


Figure 2. Height velocity SDS for pre-treated and growth hormone-naïve GHD and SGA patients following 2 year treatment with Omnitrope®



R RESEARCH

Open Access



Long-term safety and efficacy of Omnitrope[®], a somatotropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study

Lorenzo Iughetti^{1*}, Gianluca Tomese², Maria Elisabeth Street³, Flavia Napoli⁴, Claudia Giavoli⁵, Franco Antoniazzi⁶, Stefano Stagi⁷, Caterina Luongo⁸, Sara Azzolini⁹, Letizia Ragusa¹⁰, Gianni Bona¹¹, Clara Zecchino¹², Tommaso Aversa¹³, Luca Persani^{14,15}, Laura Guazzarotti¹⁶, Emiliano Zecchi¹⁷, Alberto Pietropoli¹⁸ and Stefano Zucchini¹⁹

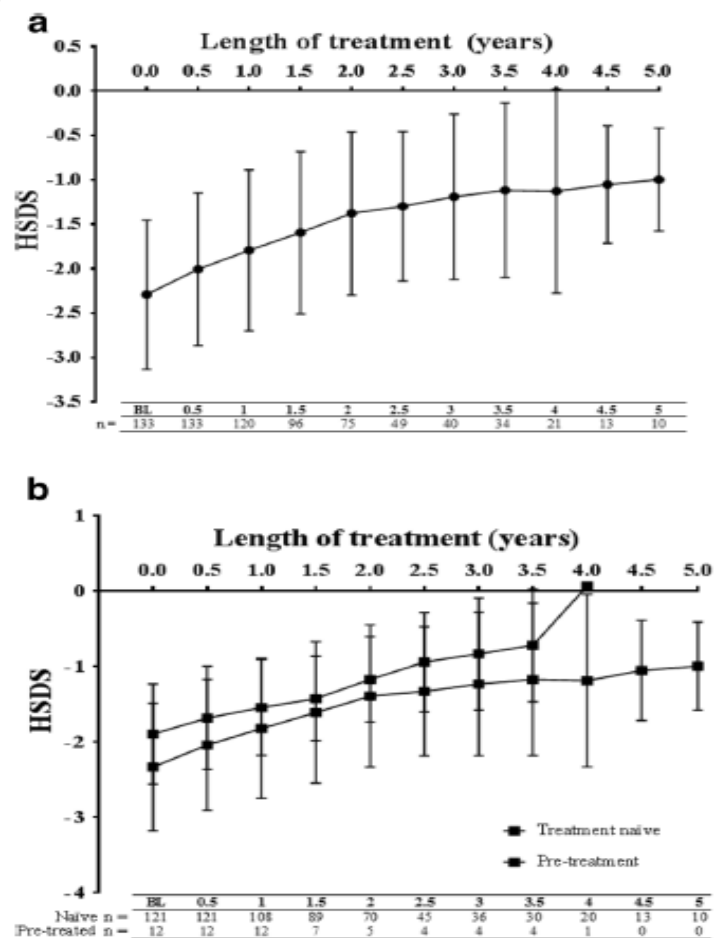


Fig. 1 Change in height standard deviation scores (HSDS) in (a) the total efficacy analysis set and (b) pre-treated and naïve patients over 5 years. BL, baseline



Table 3 Summary of AEs reported in PATRO Children¹¹ as of July 2016

	Number of subjects (%) N=5,007	
Any AE	1,924 (38.4)	
Relationship to study drug		
Not suspected	1,836 (36.7)	
Suspected	284 (5.7)	30)
Intensity		
Mild	1,481 (29.6)	
Moderate	861 (17.2))
Severe	186 (3.7)	
Missing	326 (6.5)	
Changes to Omnitrope [®] treatment		
Not changed	1,790 (35.7)	
Increased	66 (1.3)	
Reduced	43 (0.9)	
Interrupted	126 (2.5)	
Permanently discontinued	56 (1.1)	
Missing	93 (1.9)	
Serious AEs		
No	1,832 (36.6)	
Yes	323 (6.5)	
Treatment-related AEs (> 10 patients), by MedDRA preferred term		
Headache	75 (1.5)	
Injection-site hematoma	19 (0.4)	
Arthralgia	19 (0.4)	
Injection-site pain	18 (0.4)	
Hypothyroidism	13 (0.3)	
Pain in extremities	10 (0.2)	

Table 2 Adverse drug reactions in the safety analysis set (n = 186)

Adverse drug reaction ^{a,b}	Patients, n (%)	Incidence (patient-years ^c = 438.8)
Increased blood creatine phosphokinase	4 (2.2)	11.4
Impaired glucose tolerance	2 (1.1)	4.56
Craniopharyngioma	1 (0.5)	2.28
Drug administration error	1 (0.5)	2.28
Exostosis	1 (0.5)	2.28
Gait disturbance	1 (0.5)	2.28
Headache	1 (0.5)	2.28
Hyperinsulinism	1 (0.5)	2.28
Increased insulin-like growth factor	1 (0.5)	2.28
Metabolic disorder	1 (0.5)	2.28
Sleep apnoea syndrome	1 (0.5)	2.28
Snoring	1 (0.5)	2.28

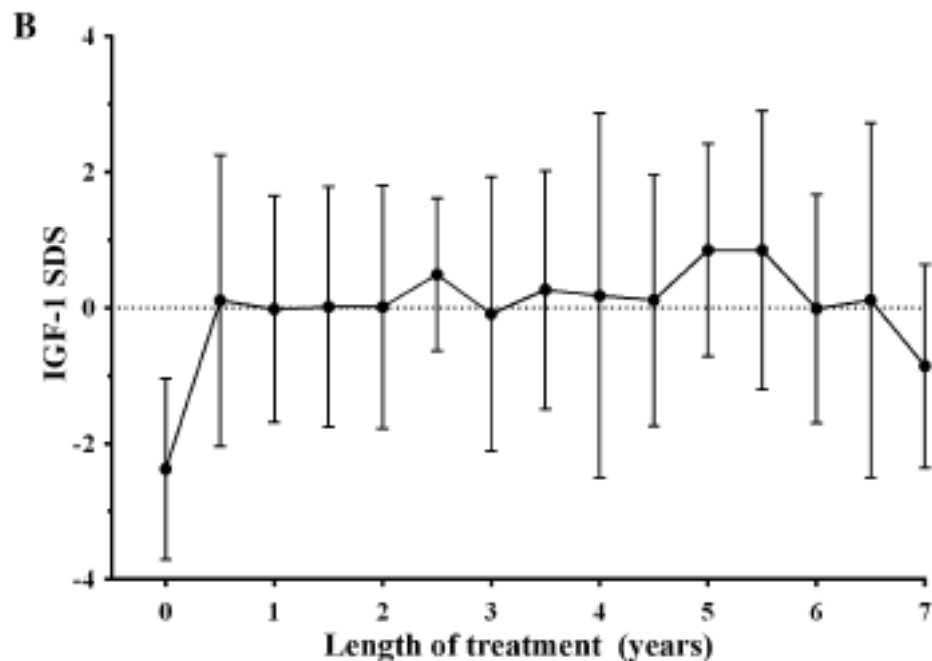
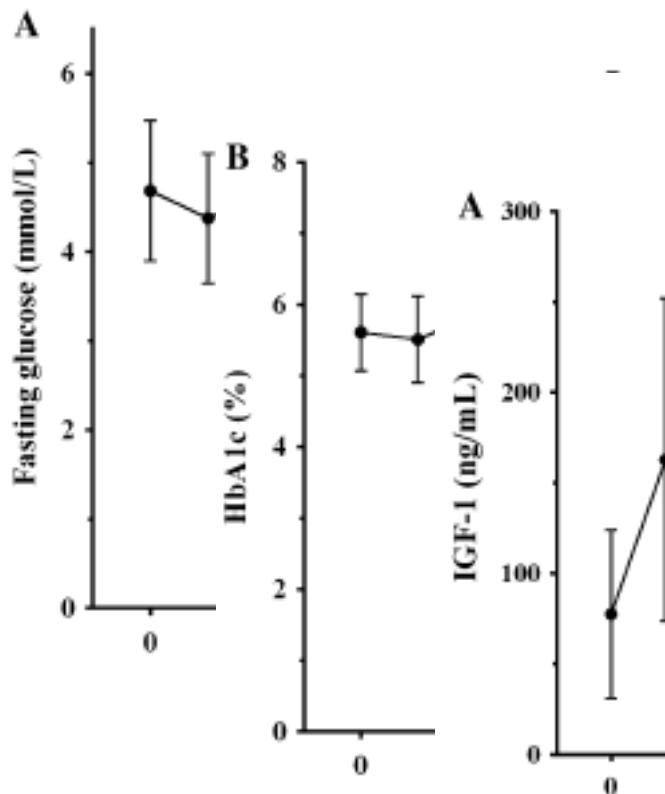
^aPreferred term/MedDRA dictionary
^bMild or moderate
^cUntil cut-off date

Table 1 Baseline characteristics and demographics of Italian patients enrolled in the PATRO Adults study as of August 2015

Characteristic	<i>N</i> = 67
Gender, <i>n</i> (%)	
Male	41 (61.2)
Female	26 (38.8)
Age, years	50.4 ± 14.5
Age group, <i>n</i> (%)	
<25 years	4 (6.0)
25–65 years	56 (83.6)
>65 years	7 (10.4)
BMI, kg/m ²	28.9 ± 5.6
Diagnosis at presentation, <i>n</i> (%)	
Isolated GHD	9 (13.4)
Combined GHD	58 (86.6)
Previous treatment status, <i>n</i> (%)	
Treatment naïve	46 (68.7)
Pre-treated	21 (31.3)

Table 2 Adverse events in the SAF (*n*= 67)

	Events, <i>n</i>	Patients, <i>n</i> (%)
Any AE	89	37 (55.2)
Relationship to study drug		
Not suspected	83	35 (52.2)
Intensity		
Mild	54	33 (49.3)
Moderate	32	16 (23.9)
Severe	3	3 (4.5)
Outcome		
Resolved completely	40	22 (32.8)
Resolved with sequelae	3	3 (4.5)
Ongoing	46	25 (37.3)
Medication given		
No	67	30 (44.8)
Yes	21	17 (25.4)
Missing	1	1 (1.5)
Changes to Omnitrope [®]		
Not changed	76	33 (49.3)
Reduced	3	2 (3.0)
Interrupted	8	5 (7.5)
Missing	2	1 (1.5)
SAE	14	10 (14.9)





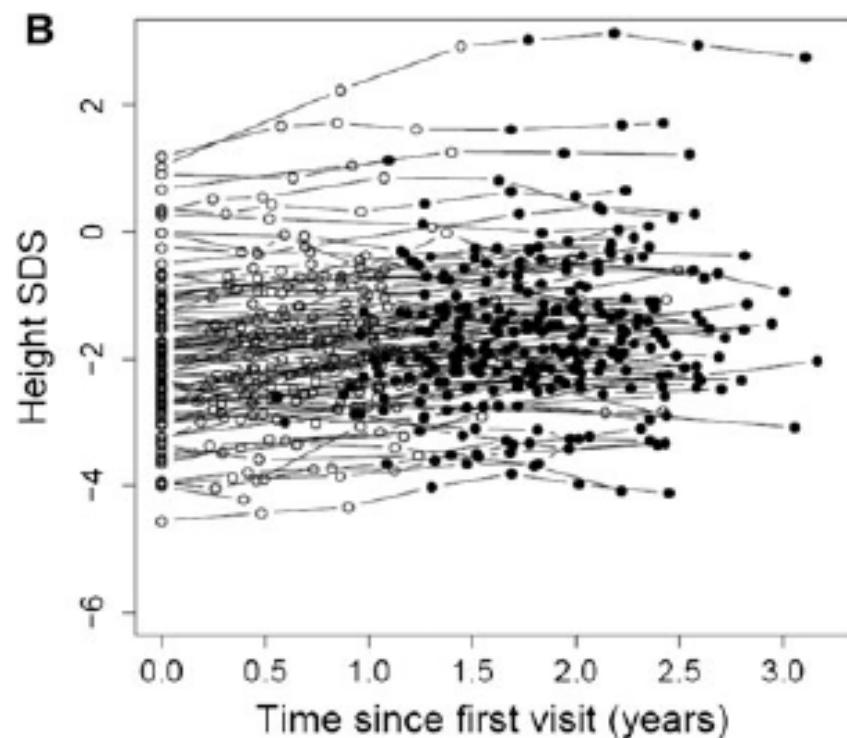
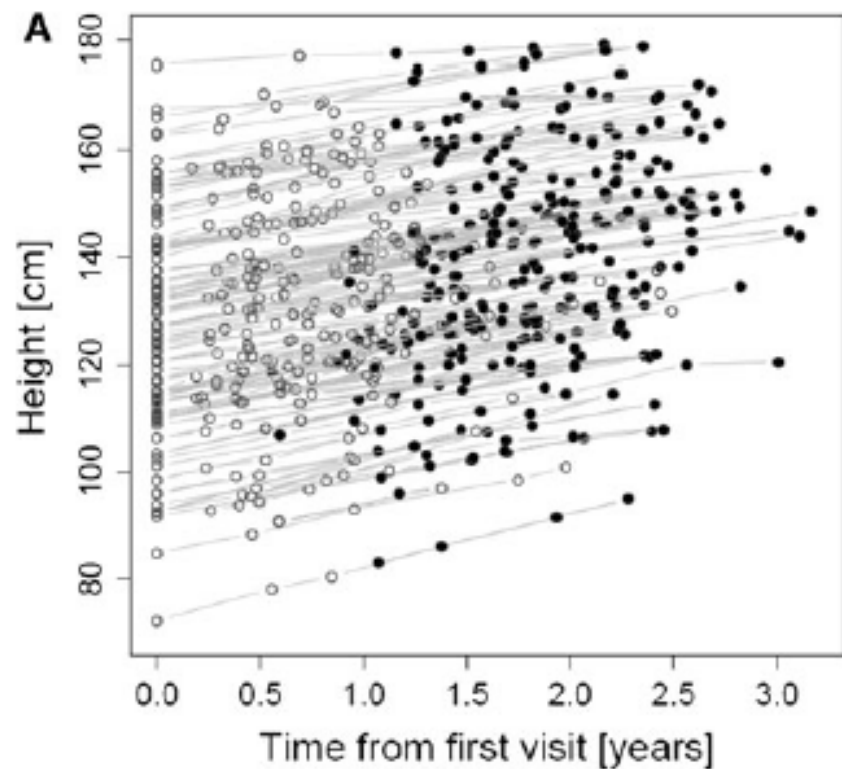
ORIGINAL ARTICLE

Long-term safety and efficacy of Omnitrope[®] in adults with growth hormone deficiency: Italian interim analysis of the

D. Feron
E. Puxec

In conclusion, this preliminary analysis shows that, as with other rhGHs, treatment with Omnitrope[®] is well tolerated in adult patients with GHD in routine clinical practice, with no confirmed relationship with the development of diabetes, no occurrence of malignancy or other additional safety issues. This analysis also confirms the effectiveness of Omnitrope[®] for the treatment of adults with GHD.

ORIGINAL RESEARCH





Roma, 9-12 nov



ITALIAN CHAPTER

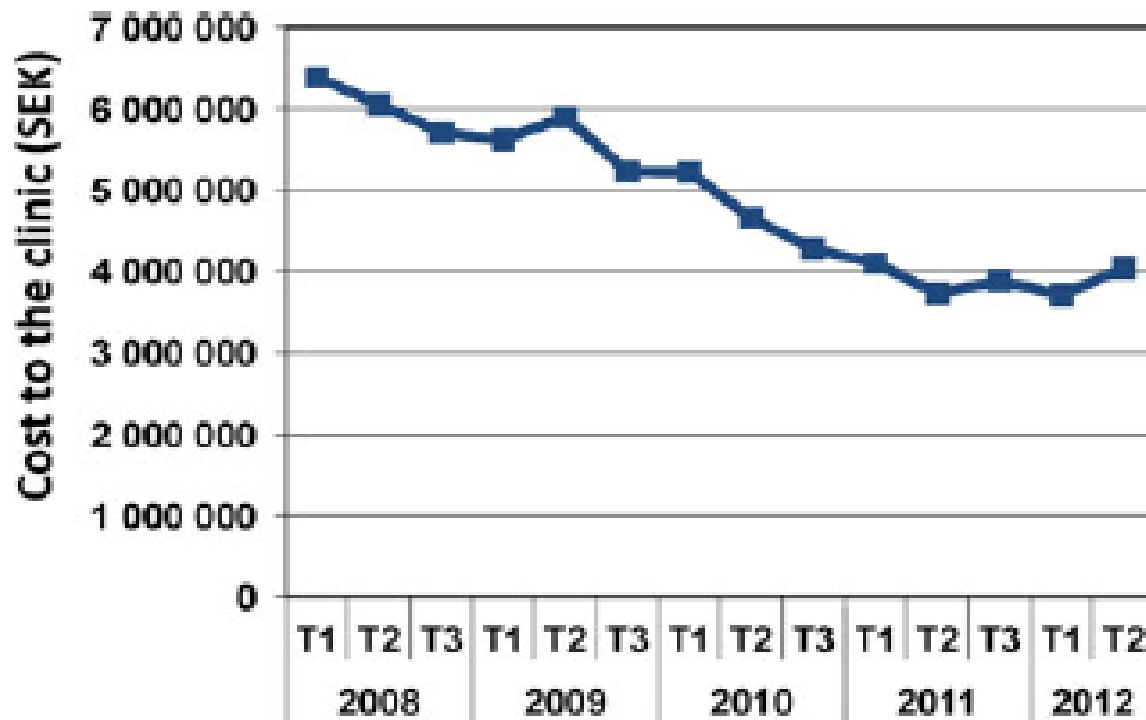


Fig. 5 Costs to the clinic of growth hormone therapy following the switch from originator to biosimilar recombinant human growth hormone (switch occurred in T2 2009)



Scelta consapevole tra costi ed efficacia

- ✓ Contesto socio-assistenziale e appropriatezza
- ✓ La nota 39
- ✓ Efficacia e sicurezza del biosimilare: dove siamo dopo 10 anni
- ✓ Terapia con hGH: costi
- ✓ Realtà regionali (Italia 1815 vs 2017)
- ✓ Messaggi per il ns quotidiano



GH: costi



ITALIAN CHAPTER

Roma 9-12 novembre 2017

Diagnosi	Assistiti
Bassa statura da deficit di GH	513
Ipopituitarismo idiopatico	142
Ipopifisectomia parziale (chirurgica, da radiazioni)	81
Ipopifisectomia totale (chirurgica, da radiazioni)	61
Panipopituitarismo congenito	56
Sindrome di Turner	46
Ipopituitarismo da neoplasie sellari e parasellari	39
Soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA)	28
Sindrome di Prader Willi	26
Ipopituitarismo post traumatico	23
Deficit staturale nell'IRC	20
Deficit staturale da gene SHOX	2
Totale	1037

Centro prescrittore	Pazienti
OSP BAMBINO GESÙ	288
POLICLINICO UMBERTO I	166
POLICLINICO GEMELLI	137
AO S. CAMILLO FORLANINI	117
OSP S.EUGENIO	110
POLICL. TOR VERGATA	53
AO S. ANDREA	37
IFO U.O.S.D.	9
ASL VT CENTRO DIABET AZIENDALE	6
OSP BELCOLLE VT	4
OSP SANDRO PERTINI	3
Totale	930

Età	pazienti
0 - 5	55
6 - 10	159
11 - 18	472
≥ 19	312
tot	998

Anno	Confezioni	Spesa
2012	44.290	€ 7.305.595
2013	39.233	€ 6.202.633

Specialità medicinale	Costo al mg
Omnitrope fl 10 mg	€ 13,00
Omnitrope fl 5 mg	€ 15,00
Humatrope fl 6 mg	€ 17,64
Humatrope fl 12 mg	€ 17,69
Nutropina Q fl 10 mg	€ 18,00
Genotropin Mini 7 fl x 0,6 mg	€ 20,53
Norditropin Simplexx fl15 mg	€ 20,66
Genotropin Mini 7 fl x 0,2 mg	€ 21,45
Genotropin fl 5,3 mg	€ 21,59
Genotropin Mini 7 fl x 0,8 mg	€ 21,79
Genotropin fl 12 mg	€ 22,40
Saizen fl 6 mg	€ 23,74
Saizen fl 8 mg	€ 23,74
Saizen fl 12 mg	€ 23,74
Saizen fl 1,33 mg	€ 23,74
Genotropin Mini 4 fl x 1,2 mg	€ 25,09
Zomacton fl 4 mg	€ 25,69

Specialità medicinale	Volumi	Spesa
Norditropin	6.860	€ 1.751.580
Genotropin	11.969	€ 1.490.409
Saizen	6.514	€ 1.212.436
Zomacton	6.896	€ 708.702
Humatrope	3.631	€ 497.335
NutropinaQ	2.229	€ 435.506
Omnitrope	1.134	€ 106.665
Totale	39.233	€ 6.202.633



Farmaco \ mg/die	0,1	0,15	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8
Genotropin monodose	Non disponibile	Non disponibile	€ 120,12	Non disponibile	€ 260,88	Non disponibile	€ 344,84	Non disponibile	€ 488,08
Zomacton 4 mg	€ 205,54	€ 205,54	€ 205,54	€ 220,96	€ 287,76	€ 359,70	€ 490,73	€ 575,51	€ 575,51
Norditropin 5 mg	€ 103,29	€ 103,29	€ 115,68	€ 179,72	€ 241,08	€ 289,21	€ 361,52	€ 413,16	€ 481,33
Omnitrope 5 mg	€ 75,00	€ 75,00	€ 84,00	€ 130,50	€ 168,00	€ 210,00	€ 262,50	€ 300,00	€ 349,50
Humatrope 6 mg	€ 105,83	€ 105,83	€ 105,83	€ 148,16	€ 197,55	€ 246,94	€ 296,32	€ 370,41	€ 423,32
Saizen 8 mg	<i>Scarto eccessivo: uso sconsigliato</i>	<i>Scarto eccessivo: uso sconsigliato</i>	€ 189,94	€ 204,19	€ 265,92	€ 332,40	€ 408,37	€ 483,16	€ 531,83
NutropinaQ 10 mg	€ 180,00	€ 180,00	€ 180,00	€ 180,00	€ 201,60	€ 252,00	€ 315,00	€ 360,00	€ 419,94
Omnitrope 10 mg	€ 130,00	€ 130,00	€ 130,00	€ 130,00	€ 145,60	€ 182,00	€ 227,50	€ 260,00	€ 303,29
Humatrope12 mg	<i>Scarto eccessivo: uso sconsigliato</i>	<i>Scarto eccessivo: uso sconsigliato</i>	<i>Scarto eccessivo: uso sconsigliato</i>	<i>Scarto eccessivo: uso sconsigliato</i>	€ 212,25	€ 247,63	€ 297,15	€ 349,33	€ 396,20
Norditropin 15 mg	<i>Scarto eccessivo: uso sconsigliato</i>	<i>Scarto eccessivo: uso sconsigliato</i>	<i>Scarto eccessivo: uso sconsigliato</i>	<i>Scarto eccessivo: uso sconsigliato</i>	<i>Scarto eccessivo: uso sconsigliato</i>	€ 309,87	€ 347,05	€ 413,16	€ 481,33

R

Roma

The impact of real practice inappropriateness and devices' inefficiency to variability in growth hormone consumption

Table 5 Estimate of subjects diagnosed and receiving treatment in 2012

Age	Pathology	M	F	Total
F. Sp: F. Ch: <18 years	GHD	3,680	1,477	5,157
	SGA	478	211	689
	TS		503	503
	PWS	115	111	226
	CRI	113	58	171
	Total in childhood	4,386	2,360	6,746
	Resident population on 1 January 2011	5,574,710	5,263,144	10,837,854
Rate of exposure to treatment		1:1,271	1:2,230	1:1,606
≥18 years	Transitional age	461	377	838
	AOGHD/ COGHD	2,333	1,412	3,745
	Overall total	7,180	4,149	11,329

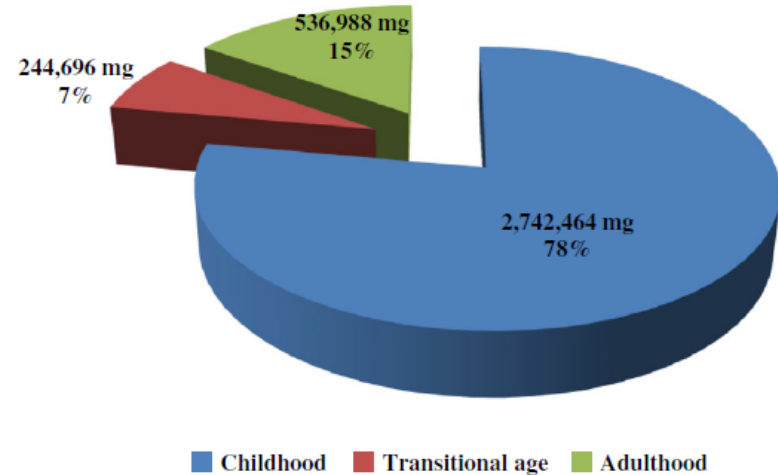
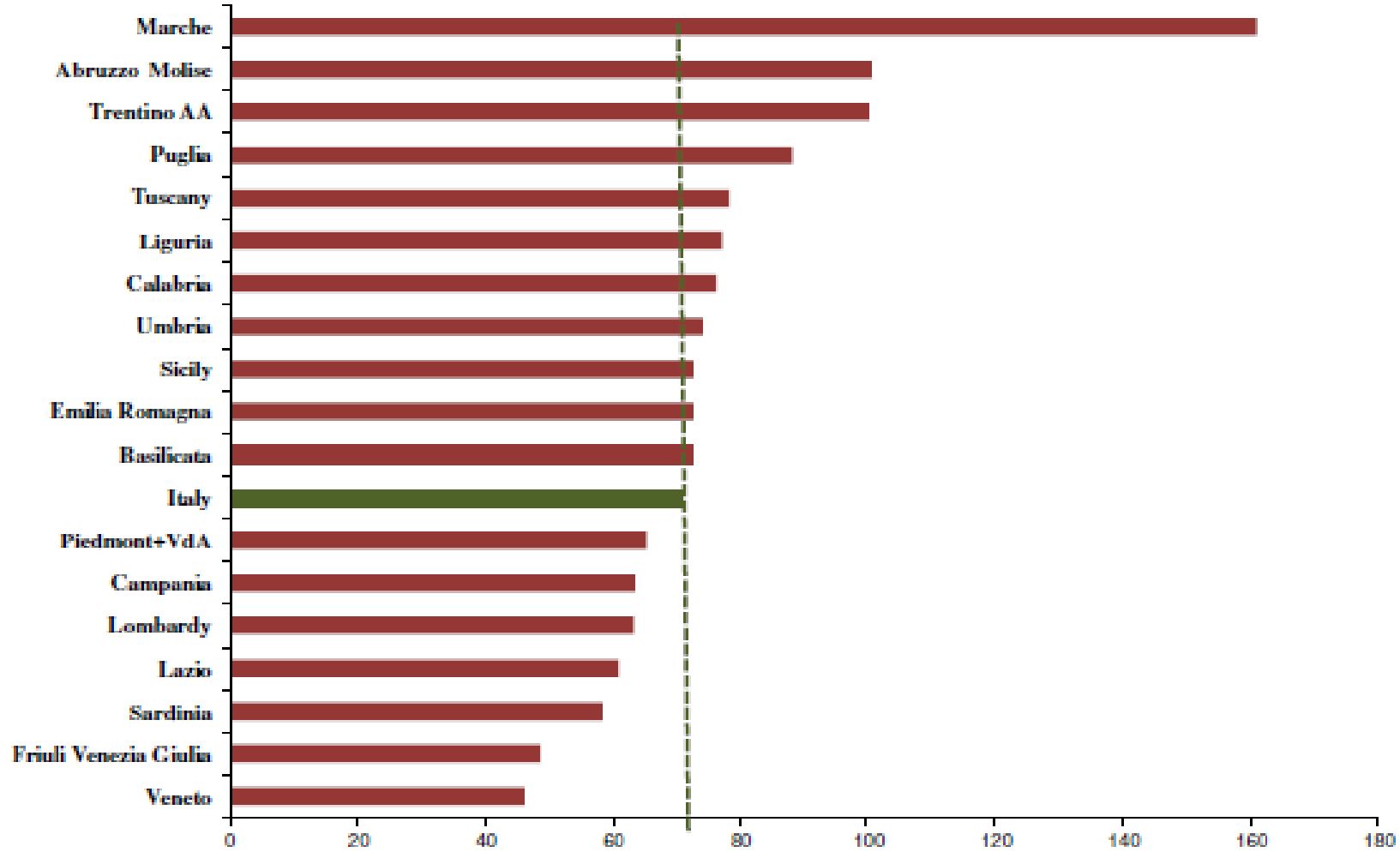


Fig. 5 Theoretical annual consumption (mg) by age group





Scelta consapevole tra costi ed efficacia

- ✓ Contesto socio-assistenziale e appropriatezza
- ✓ La nota 39
- ✓ Efficacia e sicurezza del biosimilare: dove siamo dopo 10 anni
- ✓ Terapia con hGH: costi
- ✓ Realtà regionali (Italia 1815 vs 2017)
- ✓ Messaggi per il ns quotidiano

Italia al 1815



Regione	Sostituibilità ed intercambiabilità	Naive	Continuità tp
Piemonte	Si (anche farmacista)	Si	
Liguria	Si (solo prescrittore)	Indifferente	Si
Friuli	Si (solo prescrittore)	Almeno 80% bio	Si
Campania	No	Si	Si
Puglia	Si (anche farmacista)	Si	Si
Basilicata	Si (solo prescrittore)	Si	Si
Calabria	Si (solo prescrittore)	Si	si
Lazio	Si (solo prescrittore)	Si	si



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Position paper e biosimilari



Delega la decisione sulla sostituibilità tra originator e biosimilare alle singole Agenzie Nazionali, Specificando che, in virtù della loro **similitudine ma non uguaglianza**, la decisione va presa dal **sanitario qualificato**



La scelta se usare uno o l'altro è una **decisione clinica che deve essere affidata al medico specialista prescrittore**. Esclusa la possibilità di una sostituzione automatica nei pazienti già in terapia, escludendo i biosimilari dalle liste di trasparenza



Si sottolinea la **non uguaglianza tra originator e biosimilare**. La scelta del farmaco e l'eventuale sostituzione **DEVE** rimanere una decisione del **clinico prescrittore**. Non opportuno lo shift anche per motivazioni di farmacovigilanza a lungo termine e di aderenza alla terapia



Scelta consapevole tra costi ed efficacia

- ✓ Contesto socio-assistenziale e appropriatezza
- ✓ La nota 39
- ✓ Efficacia e sicurezza del biosimilare: dove siamo dopo 10 anni
- ✓ Terapia con hGH: costi
- ✓ Realtà regionali (Italia 1815 vs 2017)
- ✓ Messaggi per il ns quotidiano

Ricerca assistiti

Per codice sanitario:

Per codice fiscale:

Per cognome:

Per nome:

Per data di nascita:

Per anno/nr. pratica:

Per categoria:

Per stato assistito:

Per codice interno asl:

Chiudi

Cerca

Annulla

Torna Indietro



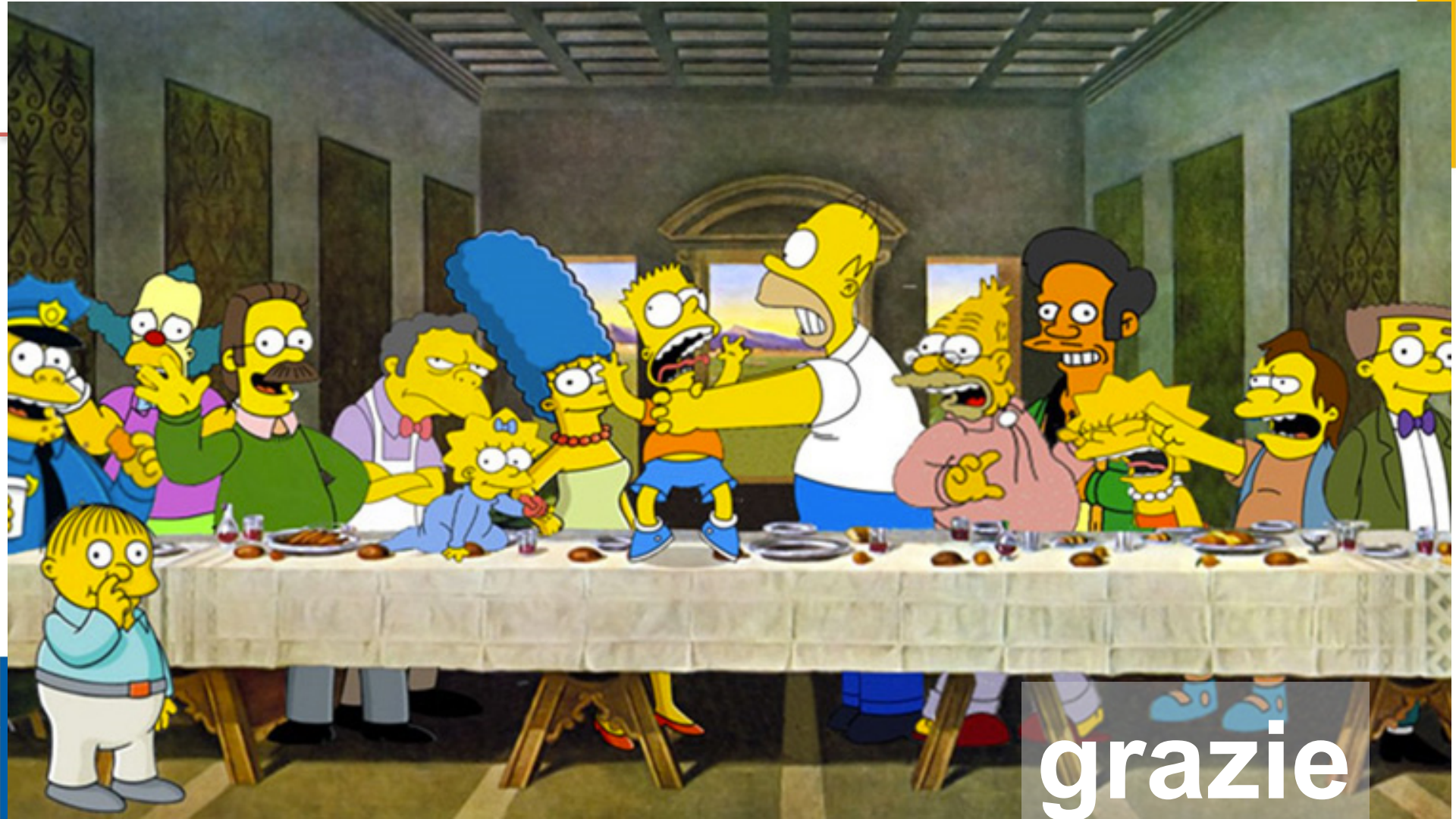
THM

- ✓ La terapia con GH ha mostrato un importante impatto in termini di qualità ed aspettativa di vita nei soggetti affetti da deficit grave giustificandone, a fronte di importanti costi, un suo uso in aderenza alle LG
- ✓ Non abbiamo ancora dati forti (EBM) riguardo la safety a lungo termine
- ✓ La necessità del contenimento della spesa sanitaria deve tenere in considerazione la possibilità, laddove presente, dell'uso del farmaco biosimilare



THM

- ✓ GH biosimilare ha mostrato efficacia (VC, IGF-I, BMI) e sicurezza (Gli, HbA1C, Ab) nella terapia a breve e medio termine
- ✓ La somministrazione del biosimilare non sembrerebbe mostrare preoccupazioni né nei pazienti naive né nei pazienti già trattati
- ✓ Necessaria la prosecuzione e l'implementazione delle casistiche osservazionali (numero, tempo) soprattutto per la safety a lungo termine (neoplasie)
- ✓ La possibilità di shift dovrebbe sempre essere effettuata all'interno di programmi che prevedano una attenta caratterizzazione del paziente, l'informazione e la condivisione del piano terapeutico **SEMPRE CON LA SUPERVISIONE DEL CLINICO PRESCRITTORE**



grazie