



# Regione Molise

## DIREZIONE GENERALE V

Politiche per la Tutela della Salute e Assistenza Socio-Sanitaria

*Servizio Programmazione e Assistenza Farmaceutica*

### **LINEE GUIDA PER L'USO DEI FARMACI BIOSIMILARI**

I farmaci biotecnologici (o biotech) sono prodotti medicinali di natura proteica, ottenuti mediante tecniche che utilizzano l'espressione di cDNA in opportuni vettori. Si tratta cioè di proteine originate da linee cellulari geneticamente modificate, in grado di trascrivere la proteina di interesse farmacologico che, una volta purificata, può essere utilizzata per la somministrazione nell'uomo. Tra i primi prodotti biotecnologici di origine umana immessi nel mercato farmaceutico agli inizi degli anni '80 vi sono stati l'insulina ricombinante, l'ormone della crescita, il GCSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) e l'eritropoietina.

Da allora molte sono le molecole biotecnologiche immesse in commercio e diverse sono in fase di sviluppo clinico; tuttavia anche la prima generazione di farmaci biologici si sta avvicinando alla scadenza brevettuale o l'ha già superata. Copie di questi farmaci biotecnologici, non più soggetti a copertura brevettuale, possono quindi essere prodotte e commercializzate da industrie farmaceutiche, secondo procedure e normative espresse da linee guida internazionali, e sono denominate "biosimilari". Una medicina biosimilare è quindi un farmaco simile al biotecnologico che è già in commercio e a cui è già scaduto il brevetto ventennale. Al contrario dei farmaci classici basati su molecole di piccole dimensioni generate per sintesi chimica, la maggior parte dei farmaci biotech (e quindi anche i biosimilari) sono costituiti da proteine complesse, con molteplici strutture quaternarie possibili. Risulta quindi complicato stabilire se un biotech originario (anche chiamato originatore) e il suo biosimilare, ottenuti con due diversi processi o linee di produzione siano esattamente identici, o bioequivalenti o infine abbiano gli stessi effetti terapeutici. Il principio attivo del 'biosimilare' è quindi simile ma non uguale alla molecola di riferimento. Ciò significa che un farmaco biosimilare non è l'esatta copia del biotech originale, ma solo 'simile'. In altre parole ciò comporta che, benché il biosimilare sia generato dallo stesso cDNA del generatore, l'uso di altri sistemi cellulari o di processi biologici e di purificazione

potrebbe portare ad un prodotto finale che potrebbe non funzionare nello stesso modo del farmaco originatore che i pazienti utilizzano magari da tempo.

Di seguito sono indicati i diversi aspetti legati alla produzione all'analisi dei farmaci biotech e biosimilari che principalmente sono imputabili delle eventuali differenze tra molecole.

-Se un farmaco classico ha dimensioni molecolari comprese tra i 50 e i 1000 Dalton, un farmaco biotecnologico ha invece dimensioni molecolari elevate (da 5 a 200 Kilo-Dalton). Quindi mentre l'identità chimica e le eventuali impurezze dei farmaci classici sono facilmente misurabili con tecniche analitiche, sensibili, accurate e ripetibili, quali la spettrometria di massa o la risonanza magnetica nucleare, nel caso dei farmaci biotech e dei biosimilari abbiamo tecniche analitiche assai meno sensibili, quali elettroforesi e test biologici.

-Le strutture terziarie ed anche quaternarie (nel caso ad esempio di immunoglobuline) delle molecole biotech sono molto complicate e talvolta per una singola molecola sono contemplate diverse strutture possibili. Diverse linee di produzione potrebbero quindi generare una variazione di tali topologie, alterando l'efficacia, la durata d'azione e altre proprietà del potenziale medicinale.

- ognuna delle fasi che compongono il processo produttivo di una molecola biotech (tranne la prima con la formazione del cDNA di partenza) può variare e quindi influenzare il prodotto finale

1. CLONAZIONE e SCREENING: identificazione della sequenza genica della proteina da produrre e inserimento di tale Dna in un vettore plasmidico.
2. BANCA DI CELLULE MASTER: inserimento in linee cellulari per la costituzione di un'unica banca master capace di riprodurre in quantità la proteina.
3. FERMENTAZIONE: si espande il volume della coltura cellulare fino a migliaia di litri e le cellule producono la sostanza desiderata in un medium.
4. PURIFICAZIONE: rimozione, filtrazione di particelle e composti estranei.
5. FORMULAZIONE E CONFEZIONAMENTO

Pertanto “biosimile” non può essere sinonimo di “generico” e, di conseguenza, le procedure registrative, applicabili ai farmaci generici, non possono essere valide per l'immissione in commercio dei farmaci biosimili, che necessitano di studi sia di farmacologia preclinica che clinica di fase I e III. Inoltre, a causa della loro eterogeneità chimico-biologica, i farmaci biotecnologici biosimili devono essere considerati individualmente e non come un'unica classe. In tal senso le autorità regolatorie europee hanno in parte aggiornato le linee guida generali sui biosimili (*CHMP/437/04*), formulate per definire e uniformare l'iter della loro produzione e sperimentazione, con normative relative alla conduzione di studi

preclinici e clinici di specifiche classi farmacologiche: epoetine, somatotropina, fattori di crescita stimolanti le colonie di granulociti, insuline e interferone alfa. Le procedure precliniche necessarie per lo sviluppo di farmaci biosimili, indicate nelle linee guida della European Medicine Agency (ex EMEA, attualmente EMA), prevedono l'esecuzione di studi *in vitro* per la validazione dell'azione farmacodinamica del biosimile, cui fanno seguito studi *in vivo* comparativi verso il farmaco biotecnologico brevettato di riferimento, studi di tossicità con dosaggi ripetuti, compresi i test di valutazione tossicocinetica, studi di cosiddetta "*reproductive toxicology*" e dimutagenesi. Le procedure cliniche richieste dall'EMA prevedono l'esecuzione di uno studio di bioequivalenza comparativo con il prodotto biotecnologico di marca, per valutare la corrispondenza dei parametri farmacocinetici e, in misura minore, farmacodinamici. Sono inoltre richiesti studi comparativi di fase III, necessari per la valutazione dell'efficacia terapeutica e del profilo di tollerabilità del farmaco biosimile. Nel caso vi sia più di una indicazione terapeutica, l'EMA ritiene che negli studi di fase III sia sufficiente dimostrare l'efficacia del farmaco biosimile per una singola indicazione, e che sia possibile estrapolare questa dimostrazione di efficacia alle altre indicazioni; questa posizione può non essere condivisibile in termini assoluti, poichè è possibile che l'efficacia possa essere diversa nelle diverse patologie.

Come qualsiasi altro medicinale, anche i medicinali biosimilari devono essere autorizzati prima dell'immissione in commercio. L'autorizzazione all'immissione in commercio viene rilasciata una volta che l'autorità di regolamentazione, come ad esempio l'EMA, ha condotto una valutazione scientifica sull'efficacia, la sicurezza e la qualità del medicinale. La normativa sui farmaci prevede un periodo di tutela per i dati relativi ai medicinali innovativi. Trascorso tale periodo, le aziende possono richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale biosimilare.

Il fatto che il medicinale biologico di riferimento sia autorizzato da anni fa sì che siano già disponibili dati che non occorre pertanto riprodurre. La normativa definisce gli studi che vanno condotti per dimostrare che il medicinale biosimilare è simile e pari per sicurezza ed efficacia al medicinale biologico di riferimento o originatore. I medicinali biosimilari vengono prodotti secondo le stesse norme qualitative valide per tutti i medicinali. Inoltre le autorità di regolamentazione conducono ispezioni periodiche degli stabilimenti di produzione come per qualsiasi medicinale. La sicurezza di tutti i medicinali, e quindi anche dei medicinali biosimilari, è oggetto di controlli dopo l'autorizzazione. Tutte le aziende che commercializzano un nuovo prodotto medicinale sono tenute ad istituire un sistema per monitorare la sicurezza del prodotto commercializzato, che comprenda anche le eventuali risposte immunitarie alla somministrazione dei prodotti biologici. Le autorità di regolamentazione hanno inoltre la facoltà di ispezionare tale sistema. Eventuali precauzioni specifiche da osservare per l'assunzione del medicinale di riferimento valgono in generale anche per il medicinale biosimilare. Uno dei parametri più rilevanti da tenere presente nei farmaci biologici è la sicurezza e in particolare l'**immunogenicità**, cioè la capacità, in particolare di tutti gli agenti

biologici, di evocare reazioni immunitarie, che possono primariamente essere dirette contro la sostanza esogena ma anche, ad uno stadio successivo, verso le stesse proteine endogene. L'immunogenicità degli agenti biologici dipende da numerosi fattori, tra cui:

- la qualità del composto (impurità, contaminanti)
- il processo di produzione
- la durata del trattamento
- la sede di somministrazione
- il tipo di paziente (condizioni sistema immunitario, profilo genetico)

Tali molecole prodotte a partire da fonti diverse o in diversi siti di produzione hanno diversi livelli potenziali di immunogenicità. Nel 1998 si evidenziò un crescente rischio di effetti collaterali non previsti relativamente all'impiego di un tipo di eritropoietina, problema che ancor oggi, a distanza di 10 anni, rimane aperto, nonostante siano state adottate tutte le misure possibile per evitarlo. È però importante sottolineare come non necessariamente un biosimilare posseda un più alto rischio immunologico dell'originatore. In teoria potrebbe essere anche il contrario.

Oltre alla stretta osservanza delle norme relative alle tecniche di produzione, il principale strumento per tenere sotto controllo i possibili eventi avversi (e quindi anche il potenziale immunogenico dei prodotti biofarmaceutici in genere) correlati con l'uso di farmaci biotech, siano essi originatori o biosimilari è la **farmacovigilanza**, nell'ambito di un completo programma di risk management, in modo da attribuire gli effetti collaterali alla corrispondente molecola che li ha generati. Inoltre i piani di farmacovigilanza devono tenere conto del fatto che talune reazioni avverse, anche immunogeni che, possono richiedere anni per svilupparsi.

**Di seguito sono elencati i farmaci biosimilari attualmente approvati dall'EMA con il link al sito internet dell'EMA di ciascuna molecola, con la possibilità di verificare indicazioni terapeutiche, le procedure di approvazione, le discussioni scientifiche e le fasi di studio che hanno portato alla approvazione delle singole molecole.**

### Epoetina alfa

EPOETIN ALFA HEXAL:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000726/human\\_med\\_000768.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000726/human_med_000768.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

ABSEAMED:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000727/human\\_med\\_000621.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000727/human_med_000621.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

BINOCRIT:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000725/human\\_med\\_000675.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000725/human_med_000675.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Epoetina zeta

RETACRIT:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000872/human\\_med\\_001031.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000872/human_med_001031.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

SILAPO:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000760/human\\_med\\_001051.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000760/human_med_001051.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Filgrastim

RATIOGRASTIM:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000825/human\\_med\\_001015.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000825/human_med_001015.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

FILGRASTIM RATIOPHARM:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000824/human\\_med\\_000792.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000824/human_med_000792.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

FILGRASTIM HEXAL:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000918/human\\_med\\_000791.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000918/human_med_000791.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

BIOGRASTIM:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000826/human\\_med\\_000676.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000826/human_med_000676.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

TEVAGRASTIM:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000827/human\\_med\\_001089.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000827/human_med_001089.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

ZARZIO:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000917/human\\_med\\_001170.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000917/human_med_001170.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Somatropina

OMNITROPE:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000607/human\\_med\\_000946.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000607/human_med_000946.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Di seguito viene riportata una puntuale disamina delle caratteristiche cliniche di ciascuna delle seguenti molecole, come effettuata dalla Commissione Terapeutica della Regione Toscana ([http://www.usl7.toscana.it/allegati/484\\_all%20%20bio%20592\\_2010.pdf](http://www.usl7.toscana.it/allegati/484_all%20%20bio%20592_2010.pdf)).

1. **Somatotropina - Ormone della crescita (Growth hormone, GH).** La somatotropina o ormone della crescita è impiegata in clinica come trattamento sostitutivo nei casi di carenza congenita o acquisita dell'ormone ipofisario. La prima somatotropina ricombinante umana è stata approvata nel 1985 con il nome di Sumatrem<sup>®</sup>, seguita in breve tempo dall'approvazione da parte dell'FDA di altri sette ormoni della crescita ricombinanti. A seguito della scadenza del brevetto di Genotropin<sup>®</sup> (GH umano ricombinante registrato e protetto da brevetto Pfizer), nel 2003 è stato presentato alla FDA un dossier registrativo di un GH ricombinante umano biosimile, Omnitrope<sup>®</sup> (Sandoz), completo di dati di sicurezza ed efficacia in parte originali ed in parte desunti dal dossier registrativo di Genotropin<sup>®</sup>. Gli studi chimico-fisici dimostravano un alto grado di equivalenza tra Omnitrope<sup>®</sup> e Genotropin<sup>®</sup>, con identica struttura primaria, secondaria e terziaria della proteina terapeutica e livelli simili di impurezza. I dati di farmacologia e tossicologia pre-clinica erano favorevoli in diverse specie e i dati di farmacocinetica e farmacodinamica umana (fase I) dimostravano stretta equivalenza tra il biosimile ed il suo originatore. La valutazione di efficacia e sicurezza clinica si era basata su studi clinici di fase III, condotti su popolazioni pediatriche trattate per carenza di GH, con brevi o lunghi periodi di osservazione. La valutazione dei parametri clinici "altezza" e "tasso di crescita" ha confermato il profilo di efficacia di Omnitrope<sup>®</sup>, mentre l'osservazione di 51 pazienti pediatriche per 24 mesi ha confermato lo

scarso potere immunogeno del biosimile, dal momento che nessuno dei pazienti aveva sviluppato anticorpi durante il trattamento. Sulla base dei risultati di questi studi il 12 Aprile 2006 la Commissione Europea ha espresso il parere che Omnitrope® possiede un profilo simile a quello di Genotropin® per quanto riguarda qualità di produzione, efficacia clinica e sicurezza e ha concesso a Sandoz l'autorizzazione all'immissione in commercio di Omnitrope® con l'indicazione "deficit di GH in pazienti pediatrici". L'approvazione della seconda indicazione richiesta e cioè "deficit di GH in pazienti adulti" è stata ottenuta invece sulla base di dati desunti dalla letteratura scientifica internazionale e dalla valutazione del dossier registrativo di Genotropin® Pfizer (EMEA/H/C/607).

L'osservazione post-marketing di efficacia e tollerabilità a lungo termine di Omnitrope® è stata valutata in 89 bambini con deficit dell'ormone della crescita in uno studio randomizzato e controllato con Genotropin®, che prevedeva il trattamento farmacologico con GH ricombinante per 69 mesi (Romer *et al.*, 2009a). Omnitrope® ha dimostrato efficacia e tollerabilità comparabile a Genotropin® nei 7 anni di follow-up e tale efficacia terapeutica è simile, sulla base dei dati presenti in letteratura, ad altre formulazioni di GH ricombinante di marca, quali Saizen® e Norditropin® (Romer, 2009b).

**2. Eritropoietina (EPO).** L'eritropoietina umana ricombinante fu purificata nel 1985 dopo la clonazione del gene EPO umano, e immessa in commercio già dal 1988 per il trattamento dell'anemia secondaria a malattie renali e, successivamente, per la terapia di sostegno dei pazienti oncologici con anemia secondaria a trattamento chemioterapico. In Europa, la copertura brevettuale di EPO alfa, commercializzata da Janssen Cilag con il nome Eprex®/Erypo®, è scaduta nel 2004. Lo sviluppo dei biosimili, come farmaci a prezzi inferiori, non deve correre di pari passo alla ricerca di un compromesso su efficacia e sicurezza delle molecole. Il rischio è reale: in uno studio franco-olandese, presentato alla *American Society of Clinical Oncology Conference* nel 2004 (Schellekens *et al.*, 2004), diverse eritropoietine biosimili, prodotte principalmente in Asia (India, Cina, Corea) e Sud America, sono state poste a confronto riscontrando differenze significative nelle loro proprietà biologiche, con il conseguente rischio di sovra o sottodosaggio del farmaco e di comparsa di effetti avversi non prevedibili (Combe *et al.*, 2005).

Attualmente sono stati prodotti due tipi diversi di EPO alfa biosimili, ottenute secondo due diversi standard operativi di sintesi e purificazione, dotati di struttura aminoacidica identica ma con composizione glicosilica diversa: uno mantiene il nome di EPO alfa e l'altro è stato denominato EPO zeta. EPO alfa biosimile sarà in commercio con il nome di Binocrit® (Sandoz), Epoetin Alfa Hexal® (Hexal Biotech), Abseamed® (Medice Arzneimittel):

Sandoz e Hexal sono entrambe aziende sussidiarie di Novartis, mentre Medice Arzneimittel è un "licensing partner" di Sandoz. EPO zeta biosimile è invece commercializzata con i nomi di Silapo® (Stada Arzneimittel) e Retacrit® (Hospira). Poiché i procedimenti di produzione per le due molecole

sono diversi, anche le rispettive proteine terapeutiche non possono essere considerate identiche. Pertanto è stato necessario per le ditte farmaceutiche presentare alla Commissione Europea dossier regolativi specifici: uno per il biosimile EPO alfa, l'altro per il biosimile EPO zeta. Nel caso di EPO alfa ricombinante umana biosimile (Binocrit<sup>®</sup>, Epoetin Alfa Hexal<sup>®</sup> o Abseamed<sup>®</sup>), la ditta produttrice, allineandosi a tutti gli standard di qualità prescritti dalle linee guida EMEA per la produzione di farmaci biotecnologici, ha condotto studi preclinici per dimostrare la qualità della proteina ricombinante e l'attività farmacologica della nuova epoetina (*Brockmeyer e Seidl, 2009*). La fase di sviluppo successiva ha previsto l'esecuzione di studi di confronto con il medicinale di riferimento, Eprex<sup>®</sup>/Erypo<sup>®</sup>, in modelli sperimentali e, successivamente, nell'uomo. Lo studio clinico principale (*Haag-Weber et al., 2009*), condotto su 479 pazienti con anemia associata a malattia renale cronica, prevedeva come parametro di efficacia primario la variazione dei livelli di emoglobina tra l'inizio dello studio e il periodo di valutazione, compreso tra 25 e 29 settimane. EPO alfa biosimile, somministrata per via endovenosa, ha dimostrato la stessa efficacia di Eprex<sup>®</sup>/Erypo<sup>®</sup> nell'elevare e mantenere il numero di globuli rossi. La tossicità dei due trattamenti è stata comparabile e sono stati osservati 6 casi di immunogenicità da farmaco con comparsa di anticorpi anti-EPO (2 nel gruppo Binocrit<sup>®</sup> e 4 nel gruppo Eprex<sup>®</sup>), senza alcuna evidenza di aplasia eritroide pura. Un secondo studio ha messo a confronto gli effetti di EPO alfa biosimile, somministrata per iniezione sottocutanea, e gli effetti di Eprex<sup>®</sup>/Erypo<sup>®</sup> su 114 pazienti oncologici in corso di chemioterapia, confermando efficacia clinica e profilo di sicurezza simili tra EPO alfa biosimile e Eprex<sup>®</sup>/Erypo<sup>®</sup> (*Weigang-Köler et al., 2009*). Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che, in base ai requisiti previsti nell'Unione Europea, Binocrit<sup>®</sup>, Epoetin Alfa Hexal<sup>®</sup> o Abseamed<sup>®</sup> hanno dimostrato un profilo simile a quello di Eprex<sup>®</sup>/Erypo<sup>®</sup> per quanto riguarda qualità, sicurezza ed efficacia, raccomandando pertanto il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto. Il 28 agosto 2007 la Commissione Europea ha concesso a Sandoz, Hexal Biotech e Medice Arzneimittel l'autorizzazione all'immissione in commercio per Binocrit<sup>®</sup>, Epoetin Alfa Hexal<sup>®</sup> o Abseamed<sup>®</sup>, rispettivamente, valida in tutta l'Unione europea (*EMA/H/C/725; EMA/H/C/726; EMA/H/C/727* per il trattamento, per via endovenosa, dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici; al trattamento, per via sottocutanea, dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in trattamento chemioterapico per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione; nei pazienti facenti parte di un programma di predonazione autologa; per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti non sideropenici. Successivamente all'immissione in commercio di Binocrit<sup>®</sup>, sono stati condotti ulteriori studi di bioequivalenza farmacocinetica e farmacodinamica su volontari sani che hanno confrontato Binocrit<sup>®</sup> con Eprex<sup>®</sup> somministrate per via endovenosa e sottocutanea (*Sörgel et al., 2009a; Sörgel et al., 2009b*), che hanno

dimostrato farmacocinetica, efficacia e tollerabilità comparabili e la possibile interscambiabilità tra i due farmaci. Lo stesso iter è stato percorso dalle ditte produttrici di EPO zeta biosimile Silapo® e Retacrit®: nel 2006 HOSPIRA, STADA Arzneimittel AG e BIOCEUTICALS Arzneimittel AG (quest'ultima una "initiated company" di STADA) hanno annunciato lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di epoetina zeta. Con questa intesa, HOSPIRA ha ottenuto i diritti di distribuzione esclusiva negli Stati Uniti e in gran parte dei Paesi della Comunità Europea, ad eccezione della Germania, dove il farmaco è commercializzato sia da HOSPIRA che da STADA. EPO zeta biosimile è stata studiata, per dimostrare la sua affinità con il medicinale di riferimento (Eprex®/Erypo®), in due trials condotti su 922 pazienti con anemia associata ad insufficienza renale. Il primo studio ha confrontato gli effetti di EPO zeta biosimile con quelli di Eprex®/Erypo® sulla correzione del numero dei globuli rossi in 609 pazienti nell'arco di 24 settimane. Il secondo studio ha confrontato gli effetti di EPO zeta biosimile con quelli di Eprex®/Erypo® nel mantenimento del numero dei globuli rossi in 313 pazienti. Nel secondo studio, condotto in doppio cieco e secondo un disegno crossover, i pazienti, già in terapia di base con Eprex®/Erypo® da almeno tre mesi, sono stati suddivisi in due gruppi: uno ha continuato il trattamento con Eprex®/Erypo® e l'altro è passato al trattamento con EPO zeta biosimile (Silapo®/Retacrit®) per 12 settimane. Successivamente il trattamento è stato scambiato tra i due gruppi di studio (cross-over) e proseguito per ulteriori 12 settimane. In entrambi gli studi i principali parametri di efficacia erano rappresentati dalla variazione intra-individuale dei livelli di emoglobina misurati nel corso del trattamento e della dose di epoetina somministrata. I dati raccolti hanno dimostrato l'equivalenza dei due trattamenti nei due bracci di studio, sia per la correzione dell'anemia che per il mantenimento di valori terapeutici di emoglobina. Il profilo di sicurezza dei due trattamenti (Silapo®/Retacrit® e Eprex®/Erypo®) è risultato sovrapponibile. E' stato condotto anche un terzo studio per valutare gli effetti di EPO zeta biosimile, somministrata per iniezione sottocutanea, su 261 pazienti oncologici in corso di chemioterapia. Dai risultati è emerso che EPO zeta biosimile Silapo®/Retacrit® mostra efficacia e profilo di tollerabilità analoghi al farmaco di riferimento Eprex®/Erypo®. Il 18 dicembre 2007 la Commissione Europea ha concesso a HOSPIRA e STADA Arzneimittel le autorizzazioni all'immissione in commercio valide in tutta Europa, rispettivamente, per Retacrit® e Silapo® (EMA/H/C/872; EMA/H/C/760), con le indicazioni al trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici, al trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia antitumorale e per stimolare la produzione di sangue autologo in pazienti inseriti in programmi di predonazione.

3. **Filgrastim.** Il fattore stimolante le colonie di granulociti umano (filgrastim o GCSF) è una glicoproteina che regola la produzione e la liberazione dal midollo osseo di granulociti neutrofili

funzionali. Filgrastim (r-metHuG-CSF) è impiegato per stimolare la produzione di globuli bianchi nelle situazioni di neutropenia in pazienti in corso di chemioterapia, in pazienti sottoposti a mieloablazione prima di un trapianto del midollo emopoietico e per trattare la neutropenia persistente in pazienti affetti da infezione avanzata da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), allo scopo di ridurre il rischio di infezioni opportunistiche quando altri trattamenti risultano inadeguati. Il primo G-CSF ricombinante è stato immesso in commercio nel 1991 con il nome di Neupogen®. Nel Novembre 2008 sei formulazioni biosimili di filgrastim hanno ricevuto parere positivo dall'EMA (Ratiogastrim® e Filgastrim Ratiopharm® della Ratiopharm; Filgrastim Hexal® della Hexal; Biograstrim® della CT Arzneimittel; Zarzio® della Sandoz e Tevagastrim® della Teva) che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, valida in tutta l'Unione Europea. In Italia sono state approvate per il commercio nel Novembre 2009 le formulazioni Zarzio® Sandoz e Ratiogastrim® Ratiopharm. Zarzio® è un G-CSF umano ricombinante prodotto da colture di E. coli. La sua sequenza aminoacidica è identica al fattore di crescita umano tranne che per una catena N-terminale necessaria per l'espressione nei batteri E.coli. Inoltre la sequenza aminoacidica non è glicosilata, pur mantenendo identica attività biologica rispetto alla forma endogena. Le analisi fisico-chimiche e biologiche eseguite hanno dimostrato che Zarzio® e Neupogen® sono simili in termini di struttura primaria, secondaria e terziaria, di caratteristiche fisiche e di bioattività. Inoltre l'analisi peptidica ha dimostrato un numero inferiore di varianti di filgastrim Zarzio® rispetto a Neupogen®, suggerendo un livello di impurità inferiore (*Data on file. Sandoz International GmbH*). L'attività clinica di Zarzio® è stata valutata in 4 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, *cross over*, in confronto con Neupogen® in volontari sani trattati con una dose singola di G-CSF (5 mcg/Kg per via e.v. in uno studio e 1 mcg/Kg s.c in un altro studio) o con dosi ripetute per via sottocutanea (7 giorni con dosaggi di 2,5 e 5 mcg/Kg in uno studio e 10 mcg/Kg nell'altro studio) (*EMA/CHMP/651339/2008*). I risultati hanno mostrato che Zarzio® è efficace quanto Neupogen® nel ripristinare la conta dei neutrofili, con andamento medio temporale della conta assoluta sovrapponibile. Inoltre in uno studio di fase III, in aperto a singolo braccio su 170 pazienti affette da carcinoma della mammella, l'impiego di Zarzio® ha dimostrato efficacia e tollerabilità (nessun caso di immunogenicità; evento avverso più frequente: dolore muscolo-scheletrico lieve/moderato nel 10% delle pazienti) (*Gascon et al., 2009*) comparabile con i dati riportati per Neupogen® (*Holmes et al., 2002; Green et al., 2003*). Sulla base dei risultati degli studi condotti, il Comitato per i medicinali per uso umano ha autorizzato Sandoz al commercio di Zarzio® nell'Unione Europea nel Febbraio 2009 (*EMA/H/C/917*) per le seguenti indicazioni: riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con chemioterapia e riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo; mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico; nei bambini e negli adulti con grave

neutropenia congenita; trattamento della neutropenia persistente nei pazienti con infezione avanzata da HIV. È in progetto uno studio farmacoepidemiologico di fase IV a livello europeo ("MONITORGCSF") per valutare i fattori predittivi e gli *outcomes* clinici della profilassi per la neutropenia febbrile in 1000 pazienti trattati con Zarzio® in 75 centri, per un massimo di 6 cicli di chemioterapia (Gascon *et al.*, 2010).

L'analogo sviluppo di filgrastim biosimile da parte di Ratiopharm (Ratiogastim® o Tevagastim®, quest'ultimo commercializzato da Teva in partnership con Ratiopharm) ha previsto, per la valutazione dell'equivalenza con Neupogen®, l'esecuzione di 5 studi clinici (2 studi di fase I di farmacologia clinica e 3 studi di fase III di valutazione di efficacia e tollerabilità) (EMEA/502481/2008). Lo studio clinico principale ha confrontato Ratiogastim® a Neupogen® e a placebo con la partecipazione di 348 pazienti con carcinoma mammario. Lo studio esaminava la durata della neutropenia grave nel corso del primo ciclo di chemioterapia dei pazienti. Altri due studi sono stati condotti su pazienti con tumore polmonare e linfoma non-Hodgkin per esaminare la sicurezza di Ratiogastim®. Il trattamento con Ratiogastim® o Neupogen® ha indotto riduzioni pressoché simili nella durata della neutropenia grave. Nei primi 21 giorni del ciclo di chemioterapia, i pazienti trattati sia con Ratiogastim® che con Neupogen®, presentavano in media 1,1 giorni di neutropenia grave, rispetto ai 3,8 giorni di quelli trattati con placebo. Pertanto, l'efficacia di Ratiogastim® è risultata equivalente a quella di Neupogen®. Analogamente a Zarzio®, l'effetto collaterale più comune osservato con Ratiogastim® sono stati dolori muscolo scheletrici. Dai risultati complessivi di questi studi, il Comitato per i medicinali per uso umano EMEA ha ritenuto Ratiogastim® un farmaco biosimile con caratteristiche di qualità, sicurezza ed efficacia analoghe a quelle di Neupogen®, autorizzandone il commercio in Europa nel Settembre 2008 (EMEA/H/C/825) per le seguenti indicazioni terapeutiche: riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo; per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico e in pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita; per il trattamento della neutropenia persistente in pazienti con infezione da HIV avanzata.

\*\*\*\*

Dall'analisi della documentazione attualmente disponibile, nonché dalla conoscenza approfondita del dibattito tuttora in corso relativo ai biosimilari, appare rilevante far notare come, sebbene le molecole biosimilari siano chiaramente distinte dai farmaci originatori per modalità di produzione, composizione chimico-farmaceutica, e, possibilmente, struttura della proteina d'interesse, tali molecole abbiano superato positivamente il vaglio di numerose commissioni tecnico-scientifiche delle agenzie regolatorie sovranazionali (FDA ed EMA) oltre che nazionali (AIFA). Ciò sembrerebbe garantire un livello di

efficacia e sicurezza adeguato e comparabile tra le molecole originatrici ed i loro biosimilari. Ciò nonostante, la limitata esperienza clinica a tutt'oggi disponibile con questi ultimi, impone un atteggiamento di ragionevole cautela relativamente alla definizione puntuale del loro rapporto rischio/beneficio.

Alla luce di tali evidenze, andrebbero tenute nella massima considerazione le indicazioni recentemente definite dal Consiglio Direttivo della Società Italiana di Farmacologia ([http://www.sifweb.org/docs/sif\\_position\\_paper\\_biosimilari\\_giu08.php](http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_biosimilari_giu08.php)) che, nell'affrontare le seguenti questioni, indica alcune delle possibili soluzioni.

**1. Quali pazienti sono candidabili al trattamento con biosimilari senza riserve e quali invece con maggiore attenzione.**

Appare evidente che il giudizio sia e debba rimanere un giudizio clinico. Infatti, si può ipotizzare che i pazienti di nuova diagnosi che siano “drug naive” non pongano particolari problemi alla rapida adozione dei biosimilari, laddove sarebbe da esercitare estrema cautela nella sostituzione in caso di pazienti con storia clinica complessa in termini di raggiungimento della risposta terapeutica. Alla decisione di un utilizzo al biosimilare deve concorrere non solo il fattore economico, pur importantissimo, ma anche la conoscenza dell'anamnesi farmacologica e della storia clinica del singolo paziente.

**2. Chi dovrà decidere in materia di sostituzione del trattamento da farmaco originario a biosimilare e su quali basi, ovvero : deve accordarsi facoltà di sostituzione automatica o motivata?**

La sostituzione tra farmaci nell'ambito di una categoria che pare terapeuticamente equivalente (sia tra originatori tra loro, che tra questi e biosimilari o viceversa) senza previo avallo del clinico non è raccomandabile. Ciò anche al fine di poter tracciare con maggiore certezza il percorso terapeutico dei singoli pazienti e sviluppare eventualmente i dovuti collegamenti tra i dati di farmacovigilanza e l'effettiva esposizione dei pazienti ai singoli prodotti. D'altra parte, la non sostituibilità automatica, senza consenso del medico, è un processo già ampiamente adottato in molti paesi europei anche per specifici farmaci generici (i cosiddetti “critical dose drugs”) quali gli antiepilettici e gli immunosoppressori.

In conclusione, l'introduzione dei biosimilari sul mercato farmaceutico rappresenta una grande opportunità di diversificazione delle potenziali armamentari terapeutici disponibili, e appare ingiustificata una criminalizzazione a priori di tali farmaci, che invece, nonostante la limitata esperienza, paiono dotati di un profilo di efficacia e sicurezza non inferiore a quello dei prodotti originatori. Tuttavia, in considerazione della gravità delle patologie per i quali tali farmaci trovano indicazione e della relativa complessità per il clinico nell'ottenere una stabilizzazione delle stesse, spesso a seguito di numerosi fallimenti terapeutici, è ragionevole lasciare al clinico stesso la decisione di scelta

in tale categoria di pazienti. D'altro canto, nei pazienti "drug naive" è ragionevole raccomandare un ampio utilizzo dei farmaci biosimilari, anche in ragione degli eventuali vantaggi economici connessi alla loro utilizzazione.

\*\*\*\*\*

*La regione Molise, nel recepire le linee guida che precedono, stabilisce quanto segue - coerentemente alle previsioni di cui al decreto commissariale n. 5/10 - azione n. 7 - e al Programma Operativo anno 2010 - Obiettivo 4.7 - :*

- *i farmaci biosimilari devono essere utilizzati come prima scelta nei pazienti "drug naive", salvo diversa indicazione terapeutica e/o giudizio clinico, che sarà oggetto di specifica relazione tecnica da inviare alla Commissione Terapeutica Regionale (CTR), presso la Direzione Generale V;*
- *deve essere garantito, nei pazienti già trattati con farmaci biologici, l'impiego alternativo di un farmaco biosimilare - laddove questo sia disponibile nel ciclo distributivo regionale ad un minor prezzo di acquisto - salvo difforme giudizio clinico e condizioni di complessità assistenziale, oggetto di specifica relazione tecnica da inviare alla Commissione Terapeutica Regionale (CTR), presso la Direzione Generale V;*
- *deve essere assicurato al paziente il trattamento con il farmaco biologico in caso di inefficacia terapeutica, ovvero non sufficiente risposta terapeutica, nonché di manifesta intolleranza al biosimilare.*