

L'attività di tirocinio prevista nell'ambito del progetto STRAIN è stata svolta presso il Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Regione Campania (CRFV), istituito con delibera n.2530 del 06/08/2003 e nato dalla collaborazione tra il Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Farmacologia "L. Donatelli" della Seconda Università degli Studi di Napoli e l' Unità Operativa Dirigenziale "Politica del farmaco e dispositivi" – Regione Campania. Il Centro è ubicato presso il Dipartimento di Medicina Sperimentale – Sez. di Farmacologia "L. Donatelli" della Seconda Università degli Studi di Napoli in Via L. De Crecchio, 7 - 80138 Napoli.

Le attività svolte nel corso dell'ultimo anno presso il CRFV hanno incluso:

- partecipazione alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e analisi dei dati in essa presenti;
- coordinamento operativo dell'attività di farmacovigilanza;
- valutazione delle reazioni avverse (*adverse drug reactions* – ADRs), anche in rapporto alla letteratura nazionale e internazionale;
- attività di formazione in materia di farmacovigilanza.

In particolare, il lavoro svolto presso il CRFV, sotto la guida della Prof.ssa Annalisa Capuano, in qualità di tutor scientifico, è stato focalizzato sullo studio dei farmaci innovativi, per i quali è stata registrata una crescita di circa l'11% nel corso dell'anno 2013, con una particolare attenzione alla valutazione della sicurezza dei farmaci di origine biologica/biotecnologica e dei corrispettivi biosimilari.

La motivazione per la quale si è scelto di concentrarsi su tali farmaci risiede nel fatto che oggi i farmaci biologici rappresentano uno dei settori in più rapida crescita del mercato dell'industria farmaceutica. L'importanza di tali farmaci per la spesa sanitaria, oltre che per l'industria farmaceutica, non può essere sottovalutata; esistono sul mercato più di 200 prodotti di questo tipo e altri 300 sono in fase di sperimentazione clinica. Con i farmaci biologici si è rivoluzionata la gestione di alcune delle patologie più difficili da trattare, contribuendo al miglioramento della vita di molti pazienti. Tuttavia, i farmaci biologici sono molto costosi e, per tale ragione, spesso il numero di pazienti in grado di usufruirne è molto limitato. Con l'introduzione dei farmaci biosimilari, caratterizzati da un minor costo, è stato possibile garantire un accesso più ampio a farmaci e, al contempo, le medesime condizioni di qualità, efficacia e sicurezza del farmaco di riferimento.

Un biosimilare è definito dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) come *"A similar biological or 'biosimilar' medicine is a biological medicine that is similar to another biological medicine that has already been authorised for use. Biological medicines are medicines that are made by or derived from a biological source, such as a bacterium or yeast. They can consist of relatively small molecules such as human insulin or erythropoietin, or complex molecules such as monoclonal antibodies"*. Tali farmaci, per via delle dimensioni e complessità, presentano caratteristiche variabili; ne consegue che ci sono sempre differenze tra *originator* e biosimilare. È, pertanto, indispensabile, dopo la registrazione di un nuovo biosimilare, approntare pianificati studi di farmacovigilanza attiva.

Alla luce di ciò, per quanto concerne i biosimilari, i dati relativi alla sicurezza del paziente sono raccolti mediante rigorose attività di farmacovigilanza, che includono misure di routine e monitoraggi specifici, come illustrato in dettaglio nel Piano di gestione del rischio (RMP), presentato, da ogni azienda, all'EMA insieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

RMP è un documento confidenziale richiesto per tutti i prodotti farmaceutici, e deve esplicitare in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo il profilo di sicurezza del farmaco, tenendo conto anche del profilo di sicurezza noto del corrispondente prodotto di riferimento, e delineare le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure che i titolari dell'autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l'uso del medicinale, ivi compresa la misurazione dell'efficacia nella pratica clinica.

La nuova normativa in materia di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/EU), in conformità con i sistemi nazionali di segnalazione spontanea, prevede che per tutti i prodotti medicinali debba essere incluso nel RCP e nel foglio illustrativo un testo standard che incoraggi gli operatori sanitari e pazienti a segnalare qualsiasi sospetta ADR. Per quanto concerne la comunicazione di ADR relativa ai prodotti biologici e biosimilari, la legislazione europea richiede che in ogni segnalazione vengano riportate la denominazione del prodotto e il numero di lotto. Inoltre, la menzionata Direttiva 2010/84/EU classifica i medicinali biologici e i biosimilari come "priorità" per le attività di farmacovigilanza e ne impone l'inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggi aggiuntivi. In tal senso la presenza della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) rappresenta uno strumento essenziale di implementazione della recente legislazione europea che consentirà di aumentare la trasparenza, la comunicazione e la fiducia tra le istituzioni e i cittadini per il corretto utilizzo

dei farmaci biologici e biosimilari. Infine, sempre la Direttiva 2010/84/EU, dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio possa essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES).

Gli studi PASS hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare e quantificare un rischio per la sicurezza o confermare il profilo di sicurezza del farmaco, oppure misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi durante la commercializzazione del farmaco (in questo ambito rientrano, nello specifico, i fenomeni di immunogenicità che rappresentano un problema di sicurezza essenziale di qualsiasi farmaco biologico e che sono obbligatoriamente gestiti nell'RMP).

Gli studi PAES hanno, invece, l'obiettivo di valutare e confermare l'efficacia in casi in cui esistano incertezze relative ad alcuni aspetti dell'efficacia di un medicinale che possono essere chiarite solo dopo la sua commercializzazione(54).

Molti sono i farmaci biosimilari già in commercio in Europa; fra essi, l'ormone della crescita (somatropina), l'eritropoietina (epoetina alfa, zeta) e il fattore stimolante le colonie dei granulociti (filgrastim). Si tratta di principi attivi di origine biologica/biotechologica per i quali il brevetto e il Certificato Complementare di Protezione (CCP) sono scaduti a partire dall'anno 2006.

Con la scadenza della copertura brevettuale, numerosi biosimilari sono stati approvati e immessi in commercio. In particolare, la prima somatropina biosimilare è stata autorizzata il 12/04/2006 con il nome commerciale di Omnitrope® (Sandoz GmbH). Il 28/08/2007 sono state autorizzate 3 biosimilari di epoetine alfa con i nomi commerciali di Abseamed® (Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG), Binocrit® (Sandoz SpA) e Epoetin Alfa Hexal® (Hexal); il 18/12/2007 sono state autorizzate 2 biosimilari di epoetine zeta con i seguenti nomi commerciali Retacrit® (Hospira UK Ltd) e Silapo® (STADA Arzneimittel AG). Infine, ad oggi sono stati autorizzati 7 biosimilari a base di filgrastim: Biograstim® (SICOR Biotech UAB), Ratiograstim® (RATIOPHARM ITALIA Srl) e Tevagrastim® (TEVA GmbH), autorizzati in data 15/09/2008, Filgrastim Hexal® (Hexal) e Zarzio® (Sandoz SpA), autorizzati il 06/02/2009, Nivestim® (Hospira UK Ltd), autorizzato in data 08/06/2010, e, infine, Grastofil® (Apotex Europe B.V.), autorizzato il 18/10/2013 (55).

Al fine di identificare le ADR insorte in seguito all'uso di biosimilari di somatotropina, sono state estratte dalla RNF, in ambito Nazionale, tutte le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa inserite nel periodo intercorso dal 01/01/2001 al 31/12/2014 che riportavano come farmaco sospetto il principio attivo menzionato.

Per tutte le schede di segnalazione selezionate sono state analizzate le seguenti caratteristiche:

- età e sesso dei pazienti;
- distribuzione geografica;
- gravità e esito della reazione;
- fonte della segnalazione;
- distribuzione per SOC (system organ class).

#### **Analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da somatropina**

Come riportato in Figura 1, nel periodo temporale considerato, sono state inserite nella RNF 136 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa riferite al principio attivo somatropina. In particolare, le Regioni per le quali è stato registrato un più alto numero di segnalazioni da somatropina sono state la Lombardia (n=42), il Piemonte (n=18), l'Emilia Romagna (n=13), la Campania e la Toscana (n=10). Delle 136 segnalazioni, 10 erano relative al farmaco Omnitrope®.

Le segnalazioni hanno interessato una popolazione con le seguenti caratteristiche:

- il 59% dei pazienti era di sesso maschile, con età media di 18 anni;
- il 41% dei pazienti era di sesso femminile, con età media di 17 anni.

Relativamente alla gravità, le reazioni avverse sono risultate:

- non gravi nel 55% delle schede di segnalazione;
- gravi con ospedalizzazione o prolungamento della stessa nel 26% delle schede di segnalazione;
- gravi con pericolo di vita nell'1% delle schede di segnalazione;
- gravi - altra condizione clinicamente rilevante nel 6% delle schede di segnalazione;
- gravi con comparsa di invalidità grave o permanente nel 4% delle schede di segnalazione;
- gravi con decesso nell'1% delle schede di segnalazione;
- infine, la gravità è risultata non definita nel 7% delle schede di segnalazione (Figura 2).

Nel 61% delle schede di segnalazione la fonte è stata il medico ospedaliero, nel 19% l'azienda farmaceutica, nel 14% lo specialista, nel 3% il farmacista, nel 2% il paziente/cittadino e nell'1% la fonte non è stata definita (Figura 3).

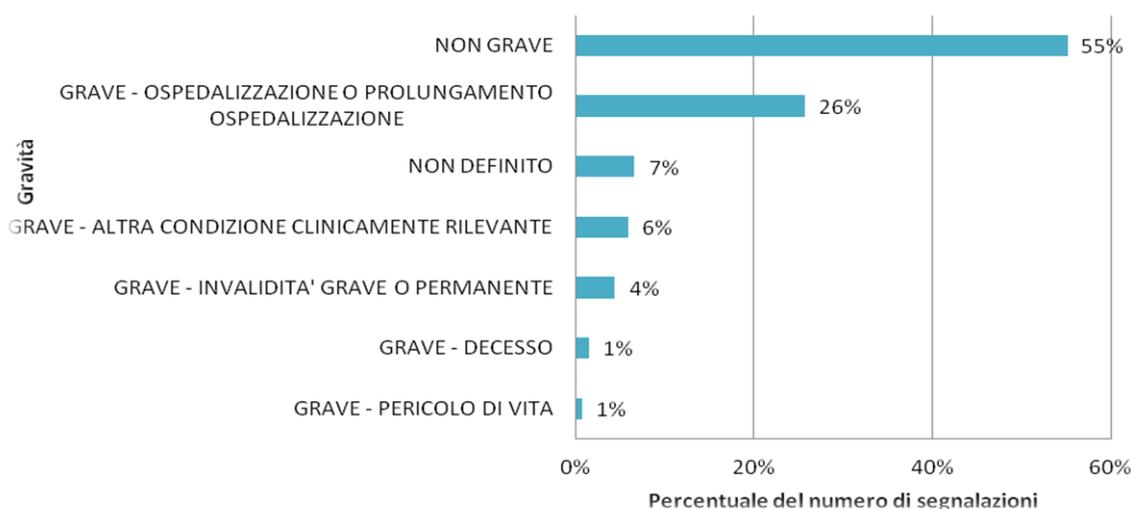
Le specialità medicinali oggetto di segnalazione sono state: Humatrope® (21%), Nutropinak® (19%), Genotropin® (15%), Increlex® (14%), Norditropin® (10%), Omnitrope® (7%), Saizen® (4%), Zomacton® (3%); per il restante 6% delle schede di segnalazione non è stata indicata la specialità medicinale (Figura 4).

Per quanto riguarda la classificazione delle sospette reazioni avverse in base alla SOC (Tabella 1), si è osservato che, su un totale di 182 segnalazioni, la maggior parte delle reazioni avverse appartenevano alle seguenti SOC: patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (20%), sistema nervoso (18%), tumori benigni, maligni e non specificati (13%), patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (7%), patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (6%) e patologie gastrointestinali (6%).

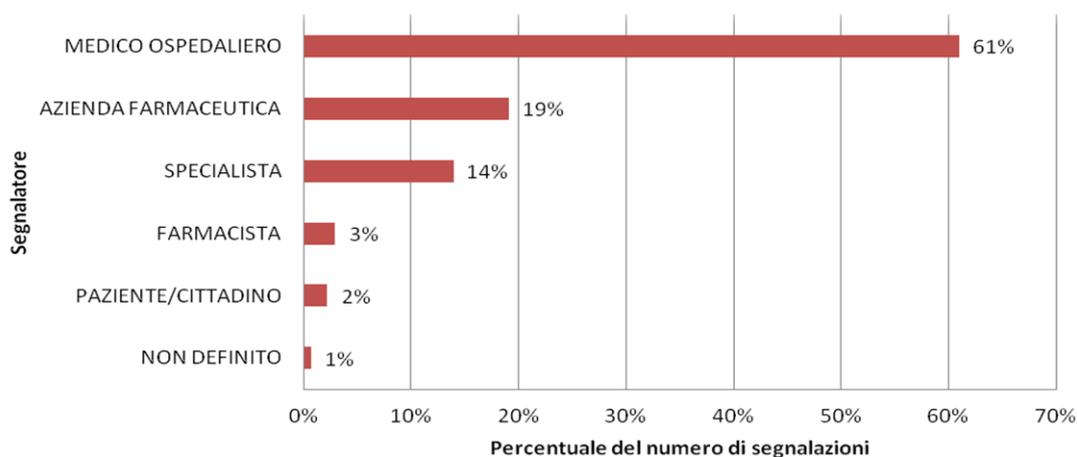
**Figura 1 - DISTRIBUZIONE REGIONALE DELLE SEGNALAZIONI**

	GENOTROPI N	HUMATROP E	INCRELE X	NORDITROPI N	NUTROPINA Q	OMNITROP E	SAIZE N	SOMATROPIN A	ZOMACTO N	Total e
ABRUZZO				2	1					3
CALABRIA		1								1
CAMPANIA	1	3	3		1		2			10
EMILIA ROMAGNA	1	4	1		1	6				13
FRIULI V. GIULIA				1		1				2
LAZIO		2	3		2				1	8
LIGURIA		1	1							2
LOMBARDIA	7	8	6	5	9	2		4	1	42
MARCHE					1		1			2
P.A. TRENTO	1									1
PIEMONTE	4	4		4	4			1	1	18
PUGLIA	2	2		1	1	1				7
SARDEGNA	1	1	2		2			1		7
SICILIA	2	2			1		1			6
TOSCANA	1		3	1	2			2	1	10
VENETO	1	1			1		1			4
Totale	21	29	19	14	26	10	5	8	4	136

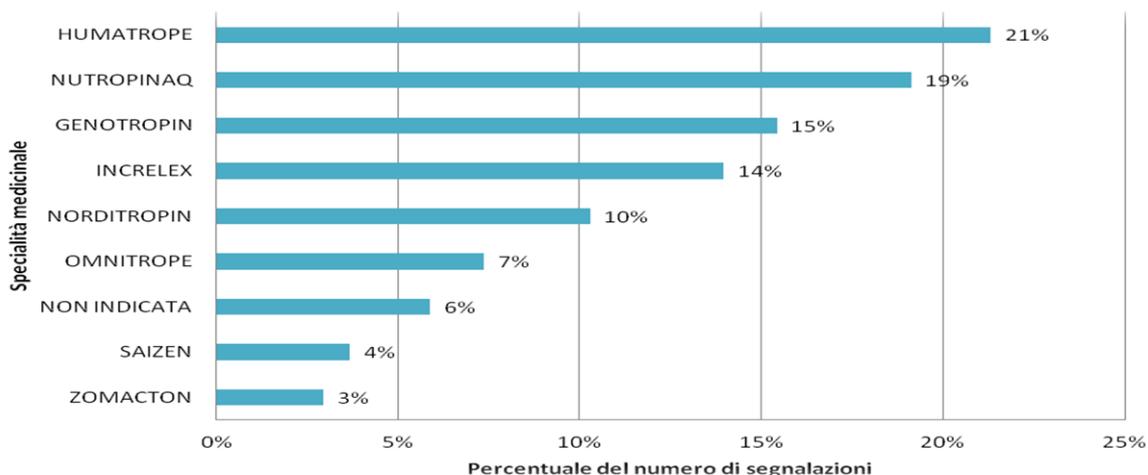
**Figura 2 - GRAVITA' DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DA SOMATROPINA**



**Figura 3 - FONTI DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTE ADR**



**Figura 4 - SPECIALITA' MEDICINALI RESPONSABILI DELLE ADR**



**Tabella 1 – DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER SOC**

SOC	Numero di segnalazioni	
	Mecasermina	Somatropina
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	33%	2,7%
Disturbi del sistema immunitario	0	1%
Disturbi psichiatrici	0	3,8%
Esami diagnostici	8%	2%
Infezioni ed infestazioni	4%	0,5%
Patologie cardiache	0	1%
Patologie congenite, familiari e genetiche	0	0,5%
Patologie del sistema emolinfopoietico	0	2%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	0	17%
Patologie del sistema nervoso	16%	18%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	8%	3,8%
Patologie dell'occhio	0	2,7%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	4%	1%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	0	6%
Patologie endocrine	4%	0,5%
Patologie epatobiliari	8%	0
Patologie gastrointestinali	0	6%
Patologie renali e urinarie	0	0,5%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4%	2,7%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	8%	20%
Patologie vascolari	0	1%
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0	1%
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	0	13%
TOTALE	100%	100%