


<p>Sistema Socio Sanitario</p>  <p>Regione Lombardia</p> <p>ATS Pavia</p>	<p><b>Prontuario Unico alla Dimissione (PUD)</b>  e della visita specialistica  per la continuità di cura e l'appropriatezza</p> <p><i>aggiornamento giugno 2020</i></p>
--	--

## ALLEGATO 4

### Sintesi delle virtù terapeutiche dei farmaci con ormone somatotropo in funzione della loro efficacia relativa e del loro costo per il SSN

### **ORMONE DELLA CRESCITA**

in assenza di specifiche indicazioni o controindicazioni

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®, 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® (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® (Sandoz), completo di dati di sicurezza ed efficacia in parte originali ed in parte desunti dal dossier registrativo di Genotropin®. Gli studi chimico-fisici dimostravano un alto grado di equivalenza tra Omnitrope® e Genotropin®, 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®, 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 pediatriche". 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 (EMA/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.

#### **Le linee guida EMA per la somatotropina prevedono:**

1) Studi *non clinici* che comprendono:

- studi di farmacodinamica: *in vitro*, per evidenziare qualsiasi differenza in termini di reattività tra il biosimile e il farmaco di riferimento; *in vivo*, utilizzando un modello murino per comparare l'attività farmacodinamica dei due farmaci;
- studi tossicologici: si richiede almeno uno studio di tossicità a dose ripetuta della durata di almeno 4 settimane in una specie animale come il topo, dando particolare importanza alla risposta

immunogenica. Come già accennato in precedenza per le linee guida generali, non sono richiesti studi di sicurezza farmacologica, tossicità riproduttiva, mutagenicità e carcinogenicità.

2) Studi *clinici* che comprendono:

- studi di farmacocinetica: le proprietà farmacocinetiche del biosimilare e del farmaco di riferimento devono essere valutate in uno studio clinico in crossover utilizzando la via di somministrazione sottocutanea. Sono ritenuti appropriati dei volontari sani, ma è richiesta la soppressione della produzione di GH endogeno utilizzando un analogo della somatostatina. I parametri da considerare sono la AUC, la Cmax e l'emivita. Il margine di comparabilità deve essere definito a priori;
- studi di farmacodinamica: la farmacodinamica dovrebbe essere valutata come parte dello studio comparativo di farmacocinetica. Il marker farmacodinamico da considerare è il valore di IGF1, in aggiunta si può usare anche IGFBP3. Però, poiché non esiste una chiara relazione lineare tra i livelli di IGF1 e la risposta clinica in termini di crescita, IGF1 non può essere considerato un marker surrogato di efficacia negli studi clinici;
- studi di efficacia: l'efficacia clinica deve essere dimostrata in almeno un RCT adeguatamente potenziato di confronto tra il biosimilare e il farmaco di riferimento, condotti in doppio cieco. Gli studi dovrebbero avere come popolazione target soggetti con deficit di GH naive per la terapia e in età prepubere (per evitare l'interferenza dello spurt puberale) e dovrebbero fornire indicazioni su come misurare l'altezza. Il primo marker di efficacia è la modifica della velocità di crescita e delle SD della velocità di crescita rispetto al basale. La durata dello studio deve essere minimo di 6 mesi. La crescita deve essere valutata per un periodo minimo di 6 mesi e massimo di 18 mesi prima di iniziare lo studio;
- studi di sicurezza: dati di sicurezza derivati da RCT di efficacia. I dati dell'immunogenicità si ottengono dai pazienti arruolati in trial di efficacia dosando gli anticorpi ogni 3 mesi con metodi altamente specifici e sensibili. In aggiunta, si possono ottenere campioni per dosare IGF1, IGFBP3, insulina e glicemia a digiuno;
- piano di farmacovigilanza: include un dettaglio di farmacovigilanza su come impostare le valutazioni post marketing sulla base dei rischi individuati negli studi effettuati.

### **Biosimilari e Ormone della Crescita**

La somatotropina (rh-GH) è un polipeptide di 22 kD non glicosilato prodotto da *E. coli*, immessa in commercio in USA e in Europa nel 1987 sotto il nome commerciale di Humatrope®. Successivamente è stata autorizzata sul mercato sotto il nome commerciale di Genotropin® in Europa nel 1987 e in USA nel 1995. La versione biosimilare di Genotropin®, commercializzata con il nome commerciale di Omnitrope® (Sandoz), è stato il primo biosimilare approvato in Europa nel dicembre 2006; è stato invece approvato negli USA nel maggio 2006, non come biosimilare ma sotto la sezione 505 (b) del FD&C Act (Federal Food and Cosmetics Act). Un altro biosimilare di Humatrope, Valtropin® (LG Life Sciences, Biopartners), non in commercio in Italia, è stato autorizzato dall'EMA nell'aprile 2006 e successivamente dalla FDA nell'aprile 2007.

#### Dati di letteratura: studi di farmacocinetica e farmacodinamica

*Stanhope R. et al. Bioequivalence studies of Omnitrope, the first biosimilar/rhGH follow on protein. J Clin Pharmacol, 2010.*

Sono stati condotti due studi di fase I, randomizzati, crossover, in doppio cieco, su 24 volontari sani con soppressione farmacologica della produzione endogena di GH. Sono state paragonate 3 formulazioni differenti di rhGH: Omnitrope® liofilizzato, Omnitrope® liquido e Genotropin® (polvere liofilizzata). Sono stati valutati i parametri farmacocinetici (AUC, Cmax, Tmax ed T1/2) e farmacodinamici (livelli di IGF1, IGFBP3 e acidi grassi non esterificati) dopo una singola somministrazione sottocutanea del farmaco alla dose di 5 mg. Le tre formulazioni sono risultate equivalenti in termini farmacocinetici e farmacodinamici. In particolare Omnitrope® liofilizzato è risultato equivalente a Genotropin® e Omnitrope® liquido.

*Fuhr U et al. Bioequivalence between novel ready-to-use liquid formulations of the recombinant human GH Omnitrope and the original lyophilized formulations for reconstitution of Omnitrope and Genotropin. Eur J End 2010*

Sono stati condotti 2 studi randomizzati e in doppio cieco su 36 volontari sani con soppressione farmacologica della produzione di GH endogena. Scopo degli studi è stata quella di comparare in

termini di farmacocinetica, farmacodinamica, sicurezza e tolleranza locale una nuova formulazione di Omnitrope® liquida con la formulazione di Omnitrope® in polvere e di Genotropin® in polvere, dopo una singola dose di 5 mg sc. Lo studio ha concluso per la bioequivalenza, in termini di farmacocinetica, farmacodinamica e di sicurezza delle 3 formulazioni.

#### Dati della letteratura: studi clinici

*Romer T et al. Seven years of safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope in the treatment of Growth hormone deficient children. 2009, Hormone Res.*

E' stato condotto uno studio clinico di fase III su 89 bambini in età prepubere con deficit di GH. Obiettivo dello studio era comparare efficacia e sicurezza di Omnitrope® con Genotropin® e valutare l'efficacia e la sicurezza di Omnitrope® in un periodo di trattamento di 7 anni. Lo studio consisteva di 3 fasi:

Fase 1: 44 pazienti ricevevano Omnitrope® liofilizzato e 45 pazienti Genotropin® per 9 mesi alla dose di 0.03 mg/kg/die.

Fase 2: i pazienti che avevano ricevuto Omnitrope® hanno proseguito lo stesso farmaco per 6 mesi, mentre i pazienti che avevano ricevuto Genotropin® hanno proseguito con Omnitrope® liquido per 6 mesi.

Fase 3: i pazienti di entrambi i gruppi ricevevano Omnitrope® liquido per un periodo di 69 mesi.

Risultati: sono stati valutati 4 parametri auxologici (altezza, altezza in SD, velocità di crescita e velocità di crescita in SD) e dosaggio di IGF1 e IGFBP3. Tali parametri erano comparabili tra i due gruppi di pazienti e confermavano l'efficacia e la sicurezza di Omnitrope® per un periodo di trattamento di 7 anni.

In una fase dello studio di pre marketing, il 60% circa dei pazienti che avevano ricevuto una formulazione liofilizzata di Omnitrope® (poi non commercializzata), avevano sviluppato anticorpi anti GH. Questa caratteristica era stata attribuita alla presenza di un livello non accettabile di proteine derivate dalle "cellule ospiti"; la presenza di questi anticorpi non alterava però le caratteristiche di efficacia e sicurezza di Omnitrope®. Il farmaco ovviamente non è stato commercializzato e sono stati apportati dei miglioramenti nel processo di produzione in termini di purificazione alle successive formulazioni.

*Lopez –Siguero J. Long term safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope® in the treatment of Spanish growth hormone deficient children: results of phase III study. Adv ther 2011.*

E' stato condotto uno studio di fase III per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con Omnitrope® a lungo termine. Sono stati arruolati 70 bambini prepuberi spagnoli (naive per la terapia) con deficit di GH isolato, trattati con Omnitrope® sottocute alla dose di 0.03 mg/kg/die. I risultati hanno dimostrato, dopo 4 anni di terapia, buoni parametri di crescita in termini di altezza, altezza in SDS, velocità di crescita e velocità di crescita in SDS. Inoltre è stato riportato un aumento significativo dei valori di IGF1 e IGFBP3. Tale studio ha concluso per l'efficacia, sicurezza e buona tolleranza del trattamento con Omnitrope® in bambini con deficit di GH.

*Peterkova V. a randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of valtropin, a biosimilar growth hormone, in children with growth hormone deficiency. Horm Res, 2007.*

Scopo di questo studio è stato quello di comparare Valtropin® con Humatrope® nel trattamento di bambini in età prepubere con deficit di GH isolato. 98 e 49 bambini sono stati trattati rispettivamente con Valtropin® e Humatrope® per un anno. I pazienti sono stati valutati con misurazioni in altezza e velocità di crescita ogni 3 mesi; inoltre sono stati dosati IGF1, IGFBP3 e anticorpi anti GH. I risultati hanno evidenziato: velocità di crescita pari a 11.3 +/- 3 cm/anno per Valtropin® e 10.5 +/- 2.8 cm/anno per Humatrope® con una differenza tra i due trattamenti di 0.09 cm/anno (IC: - 0.71-0.90). Inoltre la velocità di crescita era aumentata per entrambi i trattamenti senza avanzamento dell'età ossea così come i valori di IGF1 e IGFBP3. Non sono state segnalate differenze significative in termini di eventi avversi e sono stati riscontrati anticorpi anti GH in 3 pazienti trattati con Valtropin® (3.1 %) e in 1 paziente trattato con Humatrope® (2.0%); in particolare in questi pazienti non è stato evidenziato un ridotto pattern di crescita rispetto agli altri pazienti dello studio. Lo studio ha dimostrato equivalenza di Valtropin® in termini di efficacia e sicurezza con Humatrope®.

Per quanto riguarda le indicazioni d'uso, in Europa Omnitrope® presenta tutte le indicazioni cliniche del prodotto di riferimento (Genotropin®), benché gli studi di fase III siano stati condotti

solo su pazienti in età pediatrica con deficit di GH. Le altre indicazioni (deficit di GH in pazienti adulti, piccoli per età gestazionale, insufficienza renale cronica, sindrome di Turner e sindrome di Prader Willi) sono state estrapolate dal prodotto di riferimento. Contrariamente alla situazione europea, in Canada l'indicazione d'uso è stata estrapolata solo per il deficit di GH nel paziente adulto e in USA, oltre che per il paziente adulto, anche per i nati piccoli per età gestazionale, per le basse stature idiopatiche e per la sindrome di Prader Willi.

L' Omnitrope® è ancora un "farmaco sottoposto a monitoraggio intensivo" all'interno della Rete Nazionale di *Farmacovigilanza*. Lo scopo di questo monitoraggio è quello di raccogliere in maniera esaustiva tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci di nuova introduzione in commercio, dei farmaci per cui sussistono delle particolari problematiche di *farmacovigilanza*, o per i quali sia stata approvata una modifica sostanziale delle condizioni di impiego.

Anche per la formulazione biosimilare di rh-GH rimangono dei problemi aperti di cui vale la pena discutere. Un primo punto riguarda gli studi necessari per l'approvazione del biosimilare: a differenza di quanto succede per il prodotto di riferimento, non sono richiesti studi di sicurezza farmacologica, tossicità per la riproduzione, mutagenicità e carcinogenicità. Inoltre, per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza, è richiesto un solo studio di breve durata (12 mesi) e soprattutto non per tutte le indicazioni cliniche del prodotto, che possono essere estrapolate dal prodotto di riferimento (in realtà Omnitrope sarà monitorato in uno studio di farmacovigilanza in fase IV -studio PATRO-sui bambini nati piccoli per età gestazionale). Vista però la bassa frequenza degli eventi avversi in corso di terapia con GH, solo uno studio a lungo termine potrà evidenziare gli eventi avversi. Inoltre i database esistenti non contengono dati sufficienti per dirci se la terapia con GH può aumentare il rischio di sviluppo tumorale: vale comunque la pena indagare questo possibile quanto raro evento avverso per tutte le formulazioni di GH, biosimilari compresi. Infine punto cruciale rimane quello della interscambiabilità: diversamente da quanto succede in Europa, in USA il New Biologics Price Competition and Innovation ACT 2009-2010 ha permesso alla FDA di considerare interscambiabili biosimilari e prodotto di riferimento.

### **Bibliografia principale**

- 1) Saenger P. Biosimilar growth hormone. Indian J Pediatr. 2012; 79:92-98
- 2) Ahmed I et al. Biosimilars: impact of biologic product life cycle and European experience on the regulatory trajectory in the United States. Clin Ther. 2012; 34:2
- 3) Kresse GB. Biosimilars- Science, status and strategic perspective. Eur J Pharm Bioph. 2009; 479-486
- 4) Cauchy M et al. Excipient exchange in the comparison of preparations of the same biologic made by different manufacturing process: an exploratory study with recombinant human growth hormone. Biological. 2010; 637-643
- 5) Lopez -Siguero J. Long term safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope® in the treatment of Spanish growth hormone deficient children: results of phase III study. Adv ther 2011.
- 6) Romer T et al. Seven years of safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope in the treatment of Growth hormone deficient children. Hormone Res. 2009; 72: 359-369
- 7) Fuhr U et al. Bioequivalence between novel ready-to-use liquid formulations of the recombinant human GH Omnitrope and the original lyophilized formulations for reconstitution of Omnitrope and Genotropin. Eur J End. 2010; 152: 1051-1058
- 8) Stanhope R. et al. Bioequivalence studies of Omnitrope, the first biosimilar/rhGH follow on protein. J Clin Pharmacol. 2010
- 9) EMA- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issue (revision 1). 31 May 2012
- 10) EMA- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non clinical and clinical issues. October 2005

<b>ORMONE DEL LOBO ANTERIORE DELL'IPOFISI, ORMONE DELLA CRESCITA H01AC01</b>					
<b>Principio attivo</b>	<b>Biosimilare</b>	<b>Titolare AIC</b>	<b>In commercio in Italia</b>	<b>Originatore</b>	<b>Modalità erogative/prescrittive</b>
SOMATR OPINA	<b>Omnitrope</b>	Sandoz GmbH	<b>Marzo 2007</b>	<b>Genotropin (Pfizer)</b>	<i>Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 6) oppure ricetta SSN con indicazione PHT</i>

<p><b>Somatropina biosimilare: omnitrope</b></p> <p><b>Dosaggi in commercio:</b></p> <p><b>Omnitrope 1 cart 15mg</b></p> <p><b>Omnitrope 1 cart 10 mg</b></p> <p><b>Omnitrope 1 cart 5 mg</b></p>	<p><b>Indicazioni terapeutiche:</b></p> <p><b>Lattanti, bambini e adolescenti</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (growth hormone deficiency, GHD).</li> <li>• Disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner.</li> <li>• Disturbi della crescita associati ad insufficienza renale cronica.</li> <li>• Disturbi della crescita (punteggio di deviazione standard (SDS) dell'altezza attuale &lt; -2,5 e SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori &lt; -1) in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (SD), che non abbiano presentato una ripresa della crescita (velocità di crescita SDS &lt; 0 durante l'ultimo anno) nei primi 4 anni o successivamente.</li> <li>• Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della struttura corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da specifiche analisi genetiche appropriate.</li> </ul> <p><b>Adulti</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita.</li> <li>• <i>Esordio in età adulta:</i> pazienti affetti da grave deficit dell'ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli dovuti a una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un test dinamico idoneo per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita.</li> <li>• <i>Esordio in età infantile:</i> pazienti con deficit dell'ormone della crescita durante l'infanzia per cause congenite, genetiche, acquisite o idiopatiche. Nei pazienti con GHD a esordio in età infantile, la capacità di secrezione dell'ormone della crescita deve essere riesaminata dopo il completamento dello sviluppo in altezza. Nei pazienti con alta probabilità di GHD persistente, ad esempio a seguito di cause congenite o di una patologia o lesione ipofisaria/ipotalamica, un SDS &lt; -2 del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) in assenza di trattamento con l'ormone della crescita per almeno 4 settimane deve essere considerato una prova sufficiente di GHD marcata..</li> </ul>
---	---

<p><b>Somatropina: Genotropin</b></p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u>  Genotropin Mini 4tbf 1,2 mg  Genotropin Mini 4tbf 1,4 mg  Genotropin Mini 4tbf 1,6 mg  Genotropin Mini 4tbf 1,8 mg  Genotropin Mini 4tbf 2 mg</p> <p>Genotropin Mini 7cart 0,2 mg  Genotropin Mini 7cart 0,4 mg  Genotropin Mini 7cart 0,6 mg  Genotropin Mini 7cart 0,8 mg  Genotropin Mini 7 cart 1 mg</p> <p>Genotropin GOQUICK 1 Pen 12 mg  Genotropin GOQUICK 1 Pen 5,3 mg</p>	<p><b>Indicazioni terapeutiche:</b></p> <p><u>Nei bambini:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disturbi della crescita dovuti a insufficiente secrezione di ormone somatotropo (deficit di ormone della crescita, GHD) e disturbi della crescita associati a Sindrome di Turner o a insufficienza renale cronica.</li> <li>2. Disturbi della crescita (altezza attuale &lt; -2,5 SDS e altezza corretta in base alla statura dei genitori &lt; - 1 SDS) in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a - 2 SD, che non hanno presentato recupero di crescita (HV &lt; 0 SDS durante l'ultimo anno) entro l'età di 4 anni od oltre.</li> <li>3. Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della composizione corporea. La diagnosi di Sindrome di Prader-Willi deve essere confermata da appropriati test genetici.</li> </ol> <p><u>Negli adulti</u></p> <p>Trattamento sostitutivo nei pazienti adulti con marcato deficit di ormone della crescita che viene gestito diversamente in funzione dell'età di insorgenza:</p> <p><i><u>In caso di insorgenza in età adulta:</u></i> pazienti che hanno un grave deficit di ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli come conseguenza di una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, e che hanno almeno un deficit di un ormone ipofisario, ad eccezione della prolattina. Questi pazienti devono essere sottoposti ad un appropriato test dinamico di secrezione per la diagnosi o per l'esclusione del deficit di ormone della crescita.</p> <p><i><u>In caso di insorgenza in età infantile :</u></i> Pazienti carenti di ormone della crescita in età infantile per cause congenite, genetiche, acquisite, o idiopatiche. I pazienti con GHD insorto in età infantile devono essere rivalutati per quanto riguarda la capacità secretoria dell'ormone della crescita al completamento della crescita longitudinale. Nei pazienti con elevata probabilità di GHD persistente, ad esempio per una causa congenita o GHD secondario ad una malattia o ad un danno ipotalamo-ipofisario, livelli di fattore di crescita insulino-simile -I (IGF-I) con SDS &lt; -2 in assenza di trattamento con ormone della crescita per almeno 4 settimane, devono essere considerati segno sufficiente di GHD totale.</p> <p><i><u>Per tutti gli altri pazienti</u></i> saranno necessari il dosaggio dei livelli di IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita.</p>
--	--