

RIXATHON® è terapeuticamente equivalente al rituximab di riferimento

A cura di

Fabrizio Condorelli

Paolo Corradini

Francesco Di Raimondo

Pier Luigi Zinzani



Springer Healthcare
Communications

RIXATHON® è terapeuticamente equivalente al rituximab di riferimento

Anno XXI, N.12 Agosto 2018

ISBN 978 88 6756 417 0

ISSN 2035 0252

Redazione

Giulia Barbagiovanni

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Raffaella Fontana

Claudio Oliveri

Produzione

Mara Anelli

Loredana Biscardi

Francesca Piras

Mary Rusconi

Valentina Salvo

 **Springer** Healthcare Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2018 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Registrazione del Tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di Agosto 2018 da Geca Industrie Grafiche s.r.l. – San Giuliano Milanese (MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia S.r.l. Springer Healthcare Italia S.r.l. è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.


Nota di Springer Healthcare Italia S.r.l.: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia S.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione peer reviewed.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Iniziativa editoriale promossa da 

RIXATHON® è terapeuticamente equivalente al rituximab di riferimento

A cura di

Fabrizio Condorelli

Paolo Corradini

Francesco Di Raimondo

Pier Luigi Zinzani

Indice

Introduzione	Pag. 3
Perché i dati di caratterizzazione fisico-chimica di Rixathon verso il rituximab di riferimento sono importanti?	Pag. 3
Com'è stato dimostrato che Rixathon ha proprietà funzionali e biologiche comparabili a quelle del rituximab di riferimento?	Pag. 5
Perché lo studio di fase I su Rixathon è stato condotto in pazienti con artrite reumatoide?	Pag. 7
Perché lo studio di conferma di fase III su Rixathon è stato condotto in pazienti con linfoma follicolare?	Pag. 8
Perché nello studio ASSIST-FL Rixathon è stato utilizzato in combinazione con CVP?	Pag. 9
Perché nello studio ASSIST-FL è stato scelto l'ORR come endpoint primario, anziché la sopravvivenza libera da progressione (PFS) o la sopravvivenza globale (OS)?	Pag. 10
Posso utilizzare Rixathon in tutte le indicazioni del rituximab di riferimento?	Pag. 11
Posso essere sicuro della qualità di Rixathon?	Pag. 12
Quali differenze ci sono tra i rituximab approvati dall'EMA attualmente disponibili?	Pag. 12
Lo switch dal rituximab di riferimento al rituximab biosimilare è sicuro in termini di efficacia e sicurezza?	Pag. 12
Conclusioni	Pag. 13
Bibliografia	Pag. 15

Hanno contribuito alla realizzazione di questo fascicolo:

Fabrizio Condorelli

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

Paolo Corradini

Divisione di Ematologia, Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori, Università di Milano

Francesco Di Raimondo

UOC di Ematologia, Azienda Policlinico-OVE, Università di Catania

Pier Luigi Zinzani

Istituto di Ematologia "Seràgnoli", Università di Bologna

RIXATHON® è terapeuticamente equivalente al rituximab di riferimento

Introduzione

Rituximab, anticorpo monoclonale chimerico umano/murino il cui dominio Fab si lega all'antigene CD20 dei linfociti pre-B e il dominio Fc può attivare le funzioni effettrici del sistema immunitario allo scopo di mediare la lisi di tali cellule, viene utilizzato nella pratica clinica da oltre 15 anni per il trattamento di pazienti con linfoma non-Hodgkin e leucemia linfatica cronica, per l'artrite reumatoide e per altre patologie di tipo autoimmune.^{1,2} Rituximab è considerato dalle principali Linee Guida Internazionali il farmaco di riferimento di prima linea, in monoterapia o associato ad altri schemi (CVP – ciclofosfamide, vincristina e prednisolone; CHOP – ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisolone, o bendamustina), per il trattamento dei linfomi non-Hodgkin e del linfoma follicolare in particolare.³

Diversi farmaci biologici sono ormai disponibili come biosimilari in Europa, tra cui due biosimilari di rituximab. Lo sviluppo e la diffusione di questi farmaci dipende dal fatto che essi garantiscono un livello di efficacia e di tollerabilità sovrapponibile a quello dei farmaci di riferimento, con il vantaggio di essere economicamente più accessibili, sgravando la spesa dei sistemi sanitari nazionali e potenzialmente ampliando il numero dei pazienti con accesso a terapie che altrimenti sarebbero limitate per problemi di costo.¹

Verranno di seguito considerati alcuni aspetti relativi a uno dei biosimilari del rituximab: Rixathon, prodotto da Sandoz. Il programma di sviluppo di Rixathon è stato pianificato con un approccio per gradi allo scopo di dimostrare la comparabilità tra questa molecola e il farmaco di riferimento.

- Nella prima fase, Rixathon e il farmaco di riferimento sono stati caratterizzati dal punto di vista strutturale e funzionale. È stata eseguita una serie completa di test di legame e di attività per comprendere le funzioni e le strutture della molecola che contribuiscono al suo meccanismo d'azione, quali studi di valutazione dei

meccanismi effettrici (CDC – citotossicità dipendente da complemento; ADCC – citotossicità dipendente da complemento, e apoptosi) e test *in vitro* di potenza ADCC.

- La seconda fase prevedeva i seguenti test: studi non clinici di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD), studi su modelli animali di trapianto tumorale.
- La conferma della comparabilità tra Rixathon e farmaco di riferimento a livello clinico è basata su due studi randomizzati: uno su pazienti con artrite reumatoide (Studio GP13-201; obiettivo primario: bioequivalenza farmacocinetica) e uno su pazienti con linfoma follicolare avanzato (studio GP13-301; obiettivo primario: conferma dell'equivalenza terapeutica). Dati di PK-PD di supporto sono stati forniti da uno studio su pazienti giapponesi con linfoma non-Hodgkin indolente.⁴

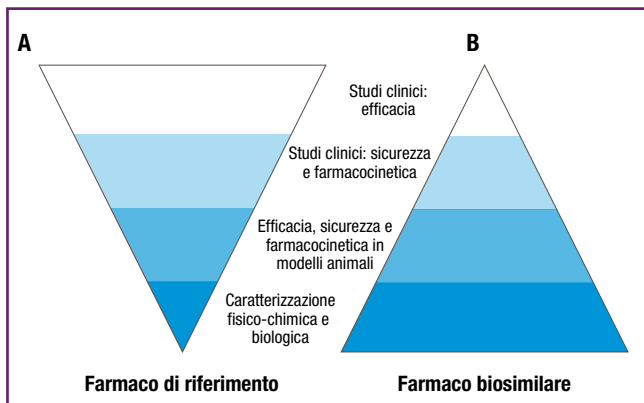
Il presente editoriale ha l'obiettivo di chiarire in maniera semplice ed esaustiva i principali dubbi del medico, espressi sotto forma di domande, riguardo i biosimilari e in particolare il farmaco Rixathon.

Perché i dati di caratterizzazione fisico-chimica di Rixathon verso il rituximab di riferimento sono importanti?

Nel processo di sviluppo di un farmaco biosimilare, la dimostrazione della similarità fisico-chimica con il farmaco di riferimento è un requisito essenziale da ottenere prima di procedere oltre con la verifica di equivalenza del profilo di efficacia clinica e di sicurezza con il farmaco di riferimento; nell'iter di sviluppo del farmaco biologico, rappresenta la fase più complessa e critica per conseguire la certificazione di biosimilarità (figura 1).^{1,5}

Questo deriva dal fatto che, a differenza dei farmaci di sintesi chimica, il farmaco biologico viene ottenuto attraverso l'impiego di organismi viventi: eventuali modifiche della molecola, legate a minime variazioni del processo produttivo, possono modificare la struttura tridimensionale delle proteine, la capacità di interagire

Figura 1. Sviluppo di un farmaco biosimilare rispetto al farmaco di riferimento (modificata da⁵)



con i recettori, la stabilità, l'immunogenicità e, dunque, l'efficacia clinica.⁵ Tale complessità strutturale implica che un farmaco biosimilare debba prima di tutto dimostrare di essere identico al farmaco di riferimento in termini di struttura primaria (sequenza di aminoacidi) e sovrapponibile in termini di struttura di ordine superiore (determinata anche da modifiche post traduzionali, in particolar modo dal profilo di glicosilazione), di attività biologica e di livello di purezza.⁶

Risulta evidente che una solida conferma di sovrapponibilità strutturale del biosimilare con il farmaco di riferimento, ovvero attraverso la totalità delle molteplici prove analitiche impiegate, rappresenti una garanzia anche in termini di sovrapponibilità della funzionalità biologica, che è comunque sottoposta a validazione sperimentale rigorosa. Quanto descritto si configura come

necessario antefatto per accedere agli studi sull'uomo, volti a dimostrare l'equivalenza di efficacia e sicurezza clinica.

Al fine di garantire la piena sovrapponibilità strutturale di Rixathon rispetto al farmaco di riferimento, è stato implementato un programma esteso e completo di test analitici *in vitro* volti a valutare i seguenti parametri di caratterizzazione fisico-chimica:

- struttura primaria (sequenza di aminoacidi, figura 2);
- struttura di ordine superiore (struttura tridimensionale);
- eterogeneità e variazioni degli aminoacidi (es., glicosilazione);
- grado di glicosilazione;
- eterogeneità e purezza;
- caratterizzazione funzionale (test *in vitro* di CDC, ADCC e apoptosi; test di affinità al CD20 e ai diversi tipi di recettori cellulari per le immunoglobuline umane).⁷

La tabella 1 mostra una panoramica dei test analitici utilizzati per la caratterizzazione fisico-chimica e funzionale di Rixathon e del farmaco di riferimento.⁷

Sulla base della totalità di questi risultati, è possibile concludere che Rixathon è altamente simile, dal punto di vista fisico-chimico, al farmaco di riferimento per quanto concerne la struttura primaria e di ordine superiore, le modifiche post traduzionali e la purezza. Inoltre, i test esaustivi di caratterizzazione funzionale hanno evidenziato che Rixathon possiede le medesime proprietà biologiche del farmaco di riferimento.⁷

Figura 2. Confronto dei cromatogrammi UV di Rixathon e del farmaco di riferimento (modificata da⁷)

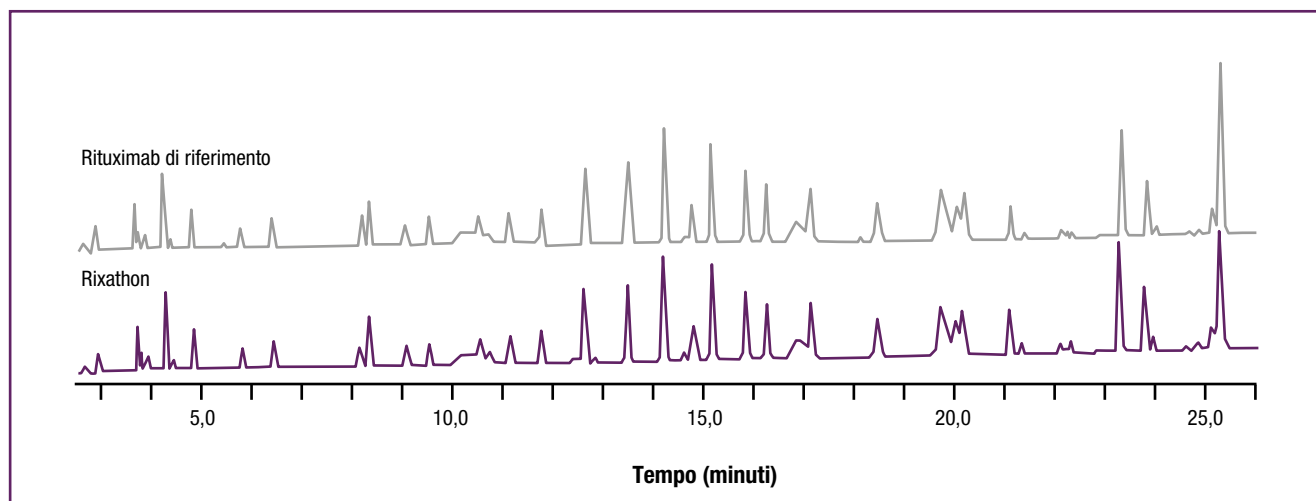


Tabella 1. Panoramica dei test analitici utilizzati per la caratterizzazione fisico-chimica e funzionale di Rixathon e del farmaco di riferimento (elaborata da⁷)

Parametro	Caratteristiche qualitative	Metodica
<i>Caratterizzazione fisico-chimica</i>		
Struttura primaria	Sequenza di aminoacidi	Red. Mappa peptidica con RP-HPLC-ESI-MS, massa intatta dell'intero anticorpo monoclonale, HC e LC mediante RP-HPLC-ESI-MS, Red. mappa peptidica con HPLC-UV
Struttura di ordine superiore	Ponte disolfuro Tioli liberi Struttura secondaria e terziaria Stabilità termodinamica	Non-Red. Mappa peptidica con RP-HPLC-ESI-MS Test di Ellman CD, FTIR, HDX-MS, raggi X DSC
Grado di eterogeneità generale e variazioni degli aminoacidi	Variante OK, varianti acide, varianti basiche, varianti Gln, varianti Lys, prolina amidata Glicazione Ossidazione/deaminazione/varianti C-terminali	CEX digerito/non digerito Affinità al boronato Mappa peptidica con RP-HPLC-ESI-MS
Glicosilazione	Galattosilazione, sialilazione, mannosilazione, afucosilazione, GlcNAc bisecante, NGNA, alfa-galattosio, pattern qualitativo di glicosilazione	NP-HPLC-FL
Eterogeneità della dimensione	Monomero, varianti (aggregati) a basso peso molecolare (LMW) e alto peso molecolare (HMW) Varianti a catena pesante (IIC), a catena leggera (LC), a ICC aglicosilate, tagliate Monomero, varianti LMW (es., mezzi anticorpi – HL – e variante HHL) e HMW Particelle subvisibili Particelle visibili	SEC, AF4 Red. CE-SDS Non-red. CE-SDS Oscurazione della luce (PhEur, ≥ μm e > 25 μm) Ispezione visiva (pHEur)
<i>Caratterizzazione funzionale</i>		
Legame al target e al recettore	Legame FcRn Legame FcγR (FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa(F158), FcγRIIIa(V158), FcγRIIIb)	SPR SPR
Bioattività	Legame al target CD20 Potenza CDC Potenza ADCC Apoptosi	Test di legame su base cellulare Test di CDC su base cellulare Test di ADCC su base cellulare Test di apoptosi su base cellulare

HPLC-ESI-MS: high-performance liquid chromatography electro spray ionization mass spectrometry; CD: circular dichroism; FTIR: Fourier transform infra red; HDX-MS: spectroscopy hydrogen deuterium exchange; DSC: differential scanning calorimetry; CEX: cation exchange chromatography; RP: reversed-phase; CE-SDS: capillary electrophoresis with sodium dodecylsulfate; SEC: size exclusion chromatography; AF4: symmetric flow field flow fractionation; ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; CDC: complement-dependent cytotoxicity; SPR: surface plasmon resonance.

Com'è stato dimostrato che Rixathon ha proprietà funzionali e biologiche comparabili a quelle del rituximab di riferimento?

La verifica di equivalenza funzionale è anch'essa critica per la registrazione di un farmaco biosimilare, poiché garantisce che le modifiche post traduzionali, dipendenti dall'impiego di linee cellulari (generalmente di mammifero) per la sua produzione, e le relative proprietà farmacologiche, siano in linea con quelle del farmaco di riferimento.⁸ Inoltre, in questa fase è possibile escludere l'esistenza di modifiche che potrebbero ridurre l'efficacia clinica per la comparsa di anticorpi anti-farmaco o di reazioni avverse.¹

I meccanismi attraverso i quali gli anticorpi monoclonali, quali il rituximab, inducono lisi cellulare sono: la ADCC, mediata da uno o più recettori Fcγ sulla superficie dei granulociti, dei macrofagi e delle cellule natural killer (NK); la CDC, attraverso il legame con il C1q e la successiva cascata litica del complemento; l'induzione della morte cellulare tramite apoptosi.^{1,9}

Ciò posto, per caratterizzare Rixathon dal punto di vista funzionale e confermare le stesse proprietà biologiche del farmaco di riferimento, è stato implementato un esteso e dettagliato programma di studi preclinici *in vitro* e *in vivo*, su animali di laboratorio, utilizzando saggi biologici e di

legame come test di ADCC, CDC e apoptosi, test di legame al recettore Fc (effettuati mediante risonanza plasmonica di superficie, SPR), test di farmacocinetica e di farmacodinamica (deplezione di linfociti CD20⁺) e modelli di xenotrapianto murino. In particolare, è stato confermato che Rixathon ha un'attività ADCC (principale meccanismo d'azione di rituximab) del tutto comparabile al farmaco di riferimento, e ciò attraverso studi *in vitro* in cui l'attività citotossica di una coltura di cellule effettrici NK purificate veniva testata su linee cellulari target appropriate, quali: cellule B Raji, linee cellulari SU-DHL-4 e Daudi (figura 3).¹

I risultati di tutti i test biologici menzionati sono stati analizzati statisticamente mediante t-test a due code con applicazione di limiti di confidenza standard, di 0,8-1,25 (p<0,0001), arrivando all'assoluta conferma di un'effettiva bioequivalenza tra Rixathon e il rituximab di riferimento.¹

Inoltre, l'attività antitumorale di Rixathon e del farmaco di riferimento è stata valutata in modelli di xenotrapianto murino, utilizzando linee cellulari di DLBCL e di linfoma mantellare (linee cellulari SU-DHL-4 e Jeko-1). I risultati hanno dimostrato che Rixathon e il farmaco di riferimento inibiscono la crescita tumorale in misura comparabile attraverso un esteso intervallo di dosi (da 3 a 30 mg/kg nel modello SU-DHL-4 e da 0,3 a 1 mg/kg nel modello Jeko-1).¹

Studi *in vivo* su animali (scimmie *cynomolgus*) hanno evidenziato che i parametri farmacocinetici di Rixathon, somministrato in dose singola da 5 mg/kg e in dosi ripetute da 20 mg/kg e da 100 mg/kg, sono bioequivalenti a quelli del farmaco di riferimento somministrato alle stesse dosi (AUC comparabili e IC 90% compresi nell'intervallo standard di bioequivalenza di 0,8-1,25). Dal punto di vista farmacodinamico, sono state studiate nel sangue periferico due sottopopolazioni di linfociti B: ad alta e a bassa espressione di CD20 sulla membrana cellulare. I risultati hanno mostrato che entrambi i farmaci sono ugualmente efficaci su queste sottopopolazioni di linfociti B: Rixathon e il farmaco di riferimento, somministrati in dose singola da 5 mg/kg e in dosi ripetute da 20 mg/kg e da 100 mg/kg, comportano una riduzione numerica comparabile dei linfociti B; inoltre, gli IC 95% dell'area sottesa alla curva tempo/effetto (AUEC) sono compresi nell'intervallo di bioequivalenza definito (figura 4).¹

Tali risultati sono particolarmente rassicuranti alla luce del fatto che determinate condizioni patologiche, per le quali il rituximab è indicato, sono contraddistinte da un diverso livello di espressione del CD20.

Sulla base dei test preclinici *in vitro* e *in vivo*, è possibile affermare che dal punto di vista funzionale Rixathon è farmacologicamente comparabile al rituximab di riferimento in termini di legame al sito bersaglio, ADCC, CDC, apoptosi e potenza di legame al recettore Fc (figura 5).

Figura 3. Comparabilità preclinica *in vitro* di Rixathon: test di ADCC con cellule NK purificate (modificata da¹)

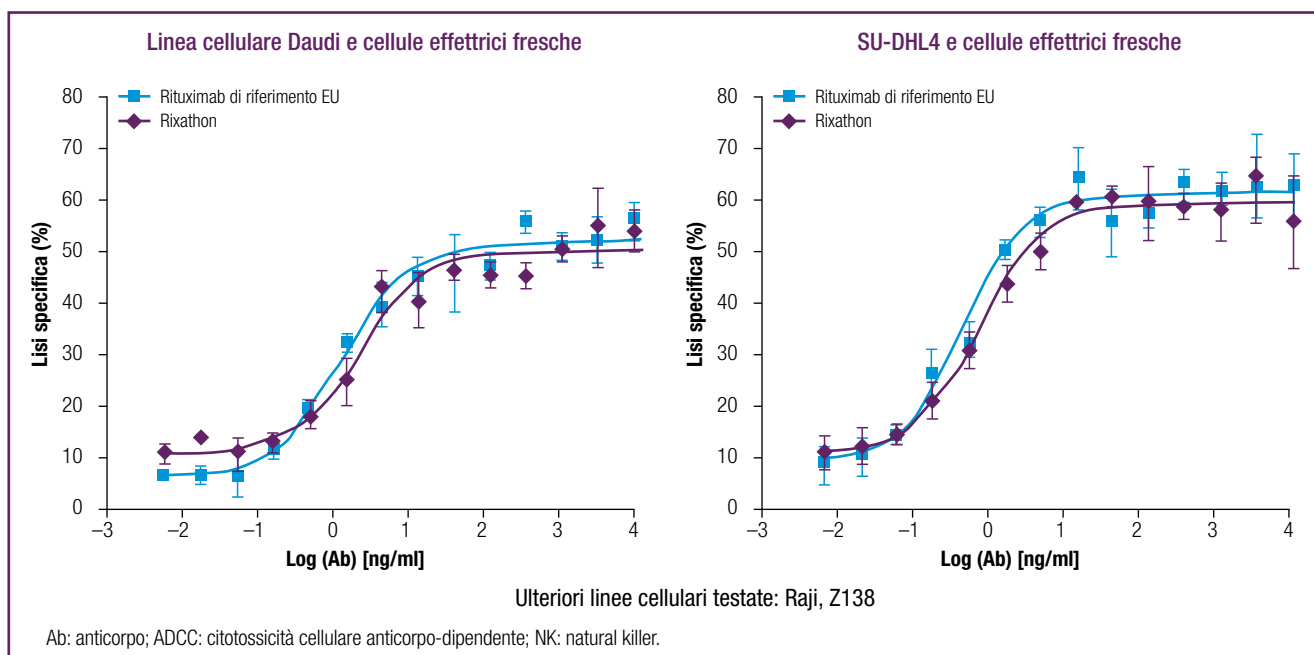


Figura 4. Comparabilità preclinica *in vivo* di Rixathon: deplezione dei linfociti B con alta e bassa espressione di CD20 dopo somministrazione ev a primati (modificata da¹)

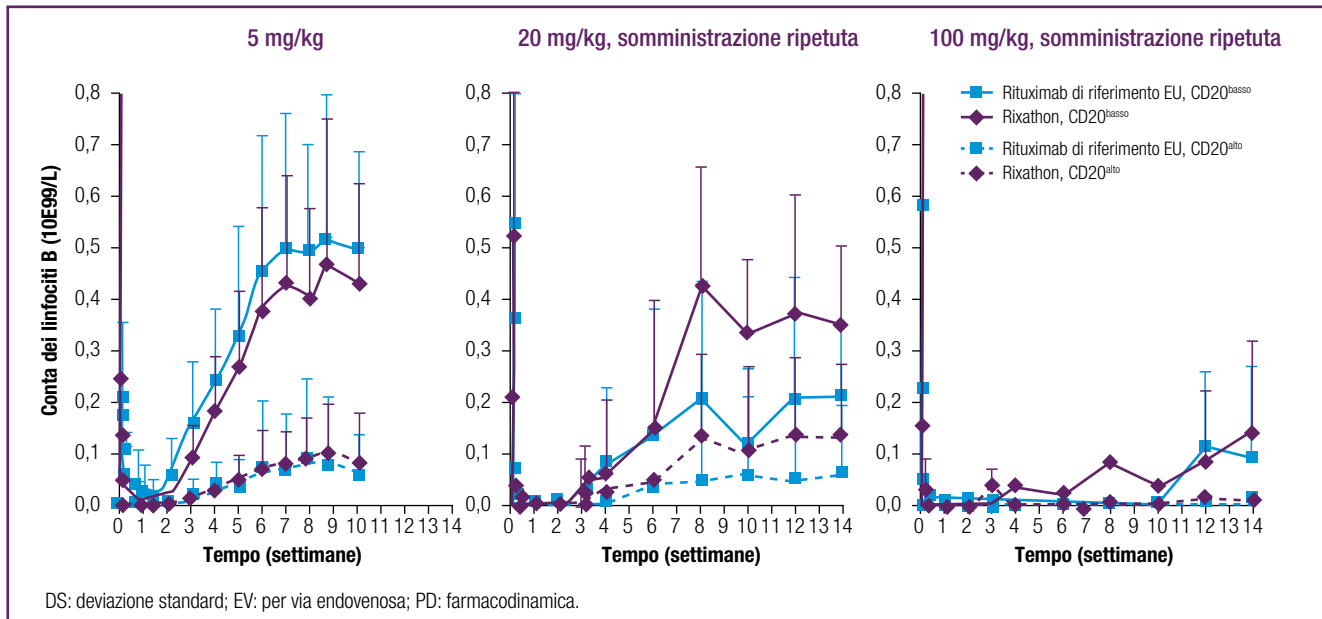
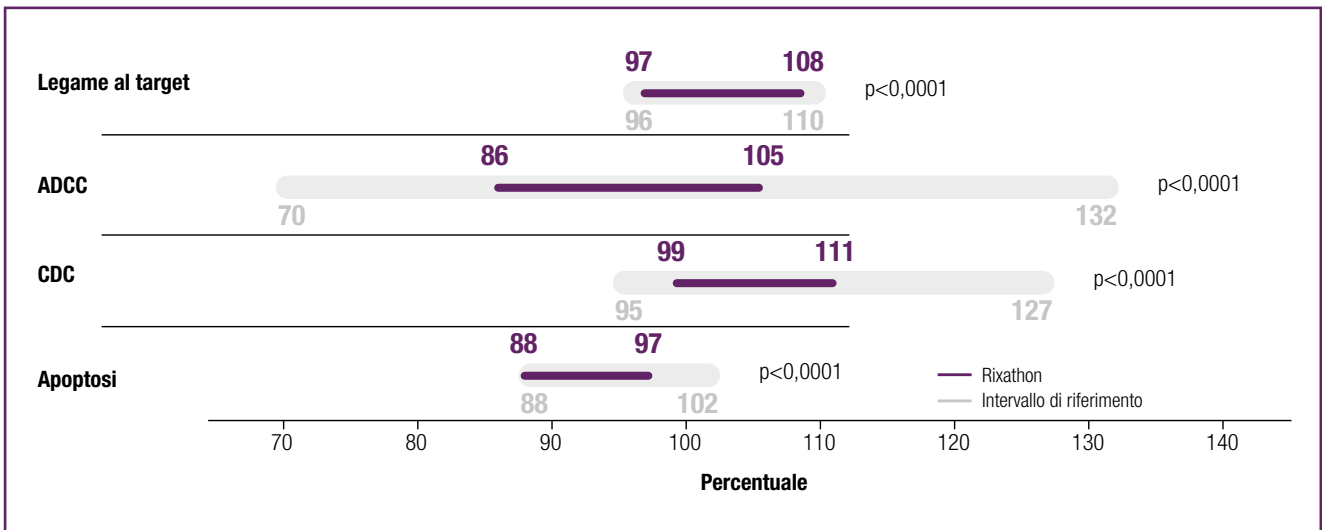


Figura 5. Valori di potenza di legame al target di ADCC, di CDC e di apoptosi di Rixathon misurati mediante saggi *in vitro* (modificata da⁷)



Perché lo studio di fase I su Rixathon è stato condotto in pazienti con artrite reumatoide?

Gli studi clinici comparativi tra biosimilare e farmaco di riferimento devono sempre essere eseguiti; il loro numero e la loro tipologia possono variare in base al farmaco e devono essere giustificati da un solido razionale scientifico. In particolare, l'obiettivo degli studi di fase I è quello di valutare, assieme alla tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'immunogenicità del farmaco in sperimentazione. Pertanto, devono essere utilizzati sia la popolazione di pazienti sia l'endpoint clinico più

sensibili e adatti a osservare eventuali differenze verso il farmaco di riferimento e, allo stesso tempo, a ridurre al minimo eventuali fattori "confondenti", correlati al paziente e/o alla patologia, in modo tale che le eventuali differenze in termini di efficacia, sicurezza e immunogenicità possano essere attribuite esclusivamente al farmaco e non alla popolazione di pazienti studiata.^{10,11}

L'equivalenza farmacologica di Rixathon con il farmaco di riferimento è stata dimostrata innanzitutto in pazienti con artrite reumatoide, considerata la popolazione più

idonea per valutare i profili di farmacocinetica, di farmacodinamica e di immunogenicità. Le motivazioni di questa scelta sono le seguenti: a differenza delle indicazioni oncologiche, i pazienti non ricevono chemioterapia, che interferisce con l'immunocompetenza; lo schema di trattamento del farmaco di riferimento (2 infusioni a distanza di 2 settimane, senza ulteriore trattamento per 24 settimane tra i cicli) permette una valutazione di lungo periodo e non causa una variabilità importante della conta dei linfociti. Pertanto, questa popolazione è stata considerata sensibile per rilevare qualsiasi potenziale differenza di farmacodinamica e di effetti immunogenici, come lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco.¹²

Lo studio internazionale ASSIST-RA, randomizzato in doppio cieco, ha valutato l'equivalenza farmacocinetica e farmacodinamica tra Rixathon e il farmaco di riferimento, somministrati in 2 dosi da 1000 mg per infusione endovenosa a distanza di 2 settimane, così come la loro efficacia, sicurezza e immunogenicità, in 312 pazienti

Figura 6. IC 90% dei rapporti delle medie geometriche di C_{max} , $AUEC_{0-inf}$ e AUC_{0-inf} tra Rixathon e il farmaco di riferimento (modificata da¹³)

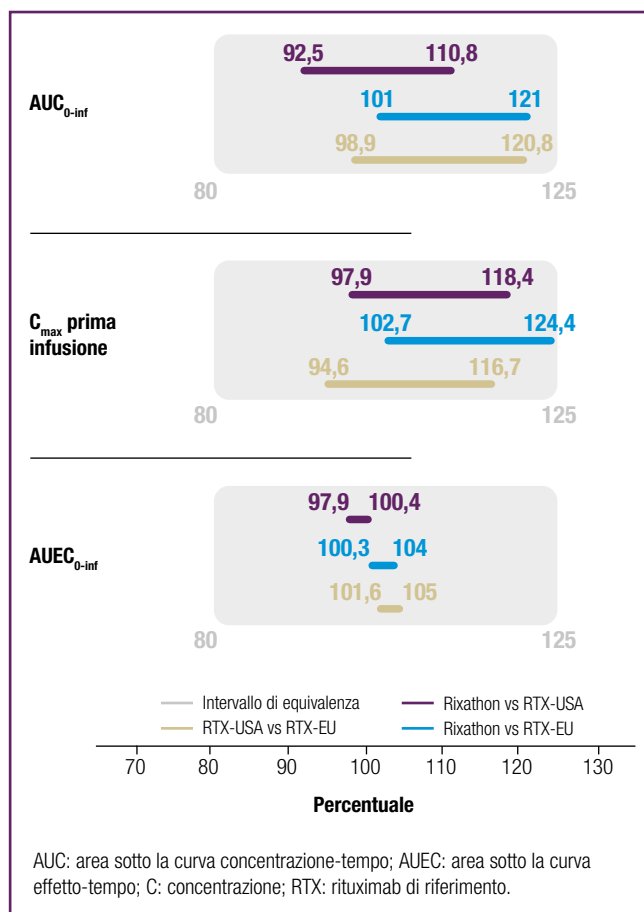


Tabella 2. Principali risultati clinici dello studio alla settimana 24 (elaborata da¹³)

	Rixathon	Farmaco di riferimento
DAS28 (CRP), variazione vs basale	-2,07	-2,11
Risposta ACR20 (%)	72,3	67,3
HAQ Disability Index, variazione vs basale	-0,48	-0,45
CDAI (%)	40,4	38,1
SDAI (%)	41,8	38,4

ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C reactive protein; DAS: Disease Activity Score in 28; RTX: rituximab; SDAI: Simplified Disease Activity Index.

con artrite reumatoide, refrattari o intolleranti ai tradizionali farmaci antireumatici di sintesi che modificano il decorso della malattia (DMARD) e ad almeno un inibitore di TNF (*tumour necrosis factor*). Lo studio ha soddisfatto sia l'obiettivo primario, dimostrando sia la bioequivalenza tra Rixathon e il farmaco di riferimento dal punto di vista farmacocinetico (C_{max} , $AUEC_{0-inf}$ e AUC_{0-inf} , figura 6) sia gli obiettivi secondari, ovvero quello farmacodinamico (basato sulla misura della deplezione di linfociti B nel sangue periferico) e quello di efficacia clinica (miglioramento di tutti i parametri considerati, tabella 2). Anche la sicurezza e l'immunogenicità erano comparabili tra i due trattamenti.¹³

Perché lo studio di conferma di fase III su Rixathon è stato condotto in pazienti con linfoma follicolare?

È importante, dovendo comparare due molecole che hanno dimostrato a monte di essere sovrapponibili (mediante studi preclinici), che lo studio di fase III possa essere disegnato in modo da rilevare la seppur minima differenza a livello clinico (ammesso che questa vi sia). Per questo, il pool di pazienti selezionati deve essere il più possibile omogeneo e gli endpoints utilizzati devono essere sensibili e oggettivi.^{10,11}

Nello studio registrativo ASSIST-FL, il linfoma follicolare di stadio avanzato è stato scelto come patologia appropriata per valutare la similarità di Rixathon e del farmaco di riferimento, visto che, tra le indicazioni approvate di rituximab, il linfoma follicolare è considerato

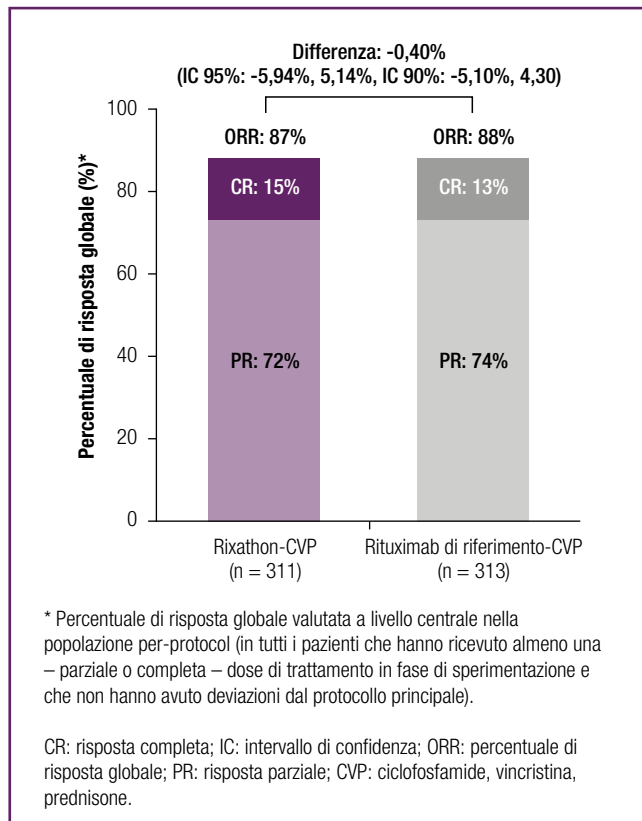
la malattia più omogenea dal punto di vista biologico.⁴ Pertanto, i pazienti con linfoma follicolare, valutati attraverso la percentuale di risposta globale (ORR), rappresentano la popolazione più sensibile per dimostrare qualsiasi potenziale differenza clinica e di efficacia tra Rixathon e il farmaco di riferimento.^{4,12} L'uso di popolazioni di pazienti meno sensibili avrebbe aumentato il numero di pazienti richiesto per rilevare potenziali differenze di efficacia nello studio clinico di conferma. A tal riguardo, è opportuno ricordare che la stessa azienda produttrice del rituximab di riferimento ha dovuto impostare degli studi concettualmente riconducibili a quelli di biosimilarità, allorché ha richiesto all'EMA, nel dicembre 2012, la registrazione di una nuova formulazione del rituximab adatta alla somministrazione sottocute (approvata in via definitiva nel gennaio del 2014). In tali studi, infatti, è stato fatto un raffronto *head-to-head* tra la nuova formulazione e quella originaria, per via endovenosa, andando a valutare, oltre al profilo farmacocinetico e di sicurezza, la sovrapposibilità nell'efficacia clinica basata, per l'appunto, sulla quantificazione dell'ORR in una popolazione di pazienti affetti da linfoma follicolare.¹⁴

Lo studio clinico randomizzato, controllato in doppio cieco di fase III ASSIST-FL, ha valutato Rixathon verso il farmaco di riferimento, entrambi associati allo schema CVP, nel trattamento di prima linea di 629 pazienti con linfoma follicolare. I risultati hanno mostrato una ORR comparabile tra Rixathon e il farmaco di riferimento (rispettivamente 87,1% vs 87,5%, figura 7), la sovrapposibilità dei parametri di farmacocinetica analizzati (AUC , C_{max} , $C_{through}$) e la medesima tollerabilità e sicurezza. I dati di confronto di studi clinici fra Rixathon e il farmaco di riferimento confermano quindi l'assoluta sovrapposibilità in termini di risposta al trattamento.¹²

Perché nello studio ASSIST-FL Rixathon è stato utilizzato in combinazione con CVP?

Anche se alcuni studi hanno dimostrato che rituximab associato allo schema CHOP permette di ottenere un *outcome* clinico leggermente migliore rispetto a rituximab associato allo schema CVP, sostituendolo pertanto come *standard of care* per la terapia di prima linea del linfoma follicolare in molti paesi a livello mondiale, lo schema R-CVP rimane tuttavia una valida opzione terapeutica secondo le più recenti Linee Guida sul linfoma follicolare.³

Figura 7. Studio ASSIST-FL: obiettivo primario (modificata da¹²)

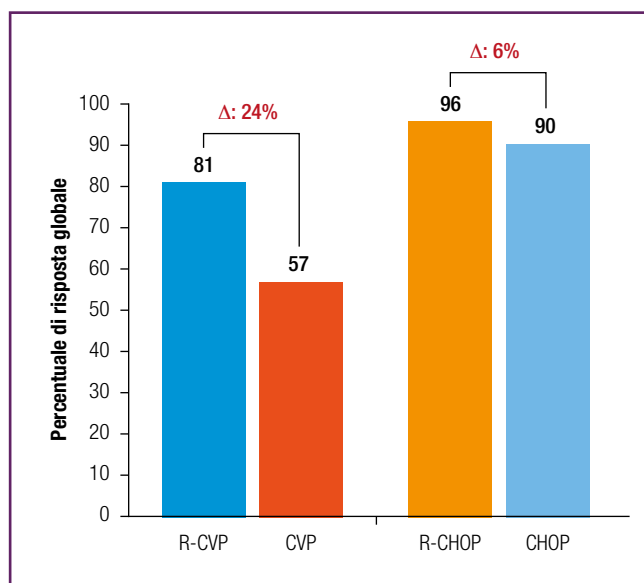


La scelta di adottare lo schema R-CVP nello studio ASSIST-FL è basata su una ragione di tipo metodologico. Lo schema R-CVP, infatti, è quello dove è possibile apprezzare maggiormente il beneficio clinico dato dall'aggiunta di rituximab rispetto alla sola chemioterapia in termini di risposta globale (ORR, *l'endpoint* primario dello studio ASSIST-FL). Infatti, in pazienti con linfoma follicolare avanzato, l'aggiunta di rituximab allo schema CVP ha determinato una differenza di ORR del 24% rispetto al solo schema CVP (R-CVP 81%, CVP 57%)¹⁵, mentre, nel caso dello schema CHOP, la differenza fra i due trattamenti era solo del 6% (R-CHOP 96%, CHOP 90%; figura 8).¹⁶

Questa maggiore differenza di efficacia rende il *setting* di pazienti trattati con R-CVP il più adatto a identificare potenziali differenze cliniche, anche minime, tra Rixathon e il farmaco di riferimento.¹²

Occorre infine considerare il fatto che anche lo studio clinico registrativo, condotto originariamente dall'azienda

Figura 8. ORR nel trattamento del linfoma follicolare con diversi schemi di chemioterapia associati o meno a rituximab (modificata da^{15,16})



produttrice del rituximab di riferimento, aveva utilizzato lo schema CVP nel trattamento dei linfomi follicolari. Analogamente, anche il già citato studio di registrazione della formulazione sottocute era basato sul co-trattamento chemioterapico con lo schema CVP.¹⁴

Perché nello studio ASSIST-FL è stato scelto l'ORR come endpoint primario, anziché la sopravvivenza libera da progressione (PFS) o la sopravvivenza globale (OS)?

Quando si considera la scelta dell'endpoint primario di uno studio clinico di conferma con un biosimilare, è importante considerare che l'obiettivo non è provare la superiorità del farmaco rispetto a uno *standard of care*, ma dimostrare la sovrapponibilità del biosimilare al farmaco di riferimento in termini di efficacia clinica e sicurezza. Il passo successivo a quello della scelta dell'indicazione sensibile e dell'adeguata popolazione da studiare (per la quale vale lo stesso principio della sensibilità) è quindi quello di identificare l'endpoint primario più appropriato. In questo caso, pertanto, la scelta dovrà ricadere su un endpoint abbastanza sensibile per poter evidenziare potenziali differenze tra i due principi attivi. Un endpoint che possa presentare queste caratteristiche dovrà essere costituito da un parametro per il quale il farmaco di riferimento produce un effetto clinico abbastanza ampio (tale quindi da poter far apprezzare

anche piccole differenze tra biosimilare e farmaco di riferimento, se ve ne sono), che sia misurabile nel modo più oggettivo possibile e sia infine influenzato il meno possibile da fattori esterni.¹⁰

Sulla base di queste considerazioni, l'EMA raccomanda quindi di utilizzare, negli studi clinici sui biosimilari in ambito oncologico o onco-ematologico, un endpoint primario che sia un parametro clinico sensibile, in grado di valutare l'attività del farmaco, quali, appunto, l'ORR o la risposta patologica completa (pCR).^{10,11} L'ORR viene considerato un parametro affidabile per valutare in modo diretto l'attività antitumorale di un principio attivo.¹⁷ Nel linfoma follicolare l'ORR è considerato un endpoint primario molto rilevante, perché in questa indicazione è stato osservato un notevole beneficio clinico ottenuto con l'aggiunta di rituximab alla chemioterapia standard (CVP) rispetto alla sola chemioterapia (miglioramento assoluto del 24% dell'ORR versus il solo CVP).¹⁵ Il margine di equivalenza del $\pm 12\%$ impostato nello studio ASSIST-FL, entro il quale devono ricadere gli intervalli di confidenza IC 90%, viene ritenuto accettabile dal punto di vista clinico perché tale margine rispecchia esattamente la variabilità osservata nei dati di letteratura relativi agli studi con il farmaco di riferimento nella stessa indicazione.⁴

L'ORR è un endpoint surrogato che correla con altri importanti endpoints come sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS). Per questi motivi, l'ORR è stata scelta come endpoint sensibile per confermare l'efficacia equivalente di Rixathon con il farmaco di riferimento in pazienti con linfoma follicolare.¹²

È evidente che la comunità scientifica, abituata a valutare l'efficacia di un farmaco innovativo, abbia riconosciuto la PFS e l'OS come gli endpoints più importanti, in quanto costituenti chiaramente la base per la scelta del trattamento più appropriato per i propri pazienti. Ciononostante, anche se molto importanti dal punto di vista clinico, la PFS e l'OS, nel caso degli studi sui biosimilari, non sono considerati in generale endpoints adatti per valutare l'equivalenza clinica con il farmaco di riferimento.¹⁰ Infatti, PFS e OS possono essere influenzate da numerosi fattori oltre alla terapia, come il *performance*

status del paziente, le comorbilità e, nel caso dell'OS, le successive linee di trattamento.¹⁰ Inoltre, se si disegnas- se uno studio di equivalenza terapeutica tra il farmaco biosimilare e il suo farmaco di riferimento con *endpoints* di PFS e OS, questo richiederebbe tempi di osservazio- ne molto lunghi e una dimensione del campione trop- po grande nell'ottica di una ragionevole fattibilità dello studio. Nel caso del linfoma follicolare, gli studi clinici richiederebbero un periodo di *follow-up* molto prolunga- to (6-8 anni) per raggiungere il valore mediano di PFS.

Pertanto, le Linee Guida EMA affermano che la PFS o l'OS non rappresentano *endpoints* sensibili o percorribili per dimostrare la biosimilarità in oncologia.¹⁰ I risultati di PFS e di OS vengono comunque registrati, sebbene debbano essere interpretati con cautela data la bassa si- gnificatività e considerato che gli studi non sono stati impostati per avere la potenza statistica necessaria a in- dividuare potenziali differenze su questi *endpoints*.¹²

Posso utilizzare Rixathon in tutte le indicazioni del rituximab di riferimento?

È del tutto chiara l'importanza di quanto sia affidabile che l'indicazione di un biosimilare venga estesa a tut- te le indicazioni del farmaco di riferimento quando nel *comparability exercise* è stato effettuato uno studio clinico di non inferiorità in solo una di tali indicazioni e sulla popolazione di pazienti considerata più sensibile e omo- genea.

La materia è evidentemente rilevante per due aspetti. Il primo riguarda la decisione regolatoria, il secondo riguarda il convincimento della classe medica, fattore utile a favorire la diffusione dell'uso dei biosimilari e i conseguenti possibili benefici in termini di sostenibilità del sistema.

Per quanto riguarda l'aspetto regolatorio, l'EMA è sicu- ramente l'agenzia che ha fatto da apripista nella defini- zione delle regole, cui si è largamente ispirata l'azione della FDA. Come riportato, il presupposto che rende possibile l'estensione della registrazione di un biosimi- lare a una condizione clinica diversa da quella in cui è stato condotto lo studio clinico nel *comparability exercise*

sta nel fatto che il meccanismo d'azione del farmaco di riferimento sia lo stesso nelle diverse condizioni clini- che.^{18,19} Risulta quindi chiaro che, da un punto di vista regolatorio, alla luce del limitato valore concettuale che lo studio clinico riveste nel complessivo iter del *compara- bility exercise*, se non vi sono dubbi su eventuali diversi meccanismi d'azione dello stesso farmaco in malattie di- verse l'estrapolazione è necessariamente ragionevole e dovrebbe rappresentare la regola.

Considerazioni di altro tipo devono essere fatte relativa- mente all'impatto che le indicazioni multiple e l'estra- polazione hanno o possono avere rispetto al convinci- mento della classe medica sull'opportunità di utilizzare biosimilari, confidando nella loro sicurezza ed efficacia non dissimili da quelle del farmaco di riferimento.

In termini di percezione, esistono due diversi livelli di estrapolazione da considerare. Il primo è rappresentato da un'estensione (che definiremo verticale) dell'indica- zione a una fase della malattia diversa da quella in cui lo studio clinico di non inferiorità è stato condotto o a una sua variante con prognosi diversa. Un esempio di esten- sione verticale potrebbe essere l'estensione al trattamen- to del linfoma diffuso a grandi cellule B del rituximab biosimilare, laddove lo studio clinico inserito nel *com- parability exercise* include solamente pazienti affetti da linfoma follicolare.⁴ In queste condizioni, è ragionevole ipotizzare che la comunità scientifica possa di propria iniziativa cercare di produrre dati post marketing, an- corché scientificamente inutili e ridondanti, che abbiano il solo scopo di favorire il superamento di residue "resi- stenze ideologiche", in un tempo medio-lungo; è altresì ragionevole ipotizzare che in Italia un tale onere possa essere a carico del programma di ricerca indipendente supportato da AIFA. Al contrario, l'estensione da linfo- ma follicolare a linfoma diffuso a grandi cellule si può giovare di verifiche di efficacia in itinere (verifica della risposta obiettiva a intervalli di 2-3 mesi durante il trat- tamento), che dovrebbero rapidamente tranquillizzare i medici prescrittori circa la sovrapponibilità del profilo di efficacia del biosimilare anche nell'indicazione conse- guente all'estensione.

Il secondo livello di estrapolazione corrisponde all'e-

stensione (che definiremo orizzontale) dell'indicazione a una patologia completamente o parzialmente diversa da quella oggetto dello studio di conferma. Tale estensione può lasciare maggiormente perplesso il medico, particolarmente quello che deve prescrivere il biosimilare nell'indicazione assegnata per estensione. In realtà, le perplessità possono essere superate in entrambi i casi considerando che nella dialettica regolatoria è stato già verificato come il meccanismo d'azione del farmaco sia uguale in tutte le indicazioni registrate; cosa abbastanza intuitiva nel caso di estensione verticale, ma che può richiedere maggiore attenzione nel caso di estensioni orizzontali.

È evidente che il percorso scientifico che porta alla registrazione di un biosimilare vada considerato "non innovativo" in termini di avanzamento delle conoscenze terapeutiche, anche se potenzialmente innovativo in termini di tecnologia del processo. Pertanto, è improbabile (e non richiesto, né necessario) che un biosimilare annoveri nel proprio portfolio pubblicazioni scientificamente convincenti, su riviste note e significative che possano favorirne l'introduzione nella pratica clinica.

Posso essere sicuro della qualità di Rixathon?

Il principio attivo di Rixathon è prodotto secondo le attuali Good Manufacturing Practices (cGMP) nello stabilimento di Sandoz GmbH Schafftenau, Austria. Il processo produttivo segue gli standard utilizzati per la produzione degli anticorpi monoclonali.⁴ Lo stabilimento è dotato di impianti innovativi di ultima genera-

zione che verranno utilizzati per i prodotti biosimilari di Sandoz.²⁰

Quali differenze ci sono tra i rituximab approvati dall'EMA attualmente disponibili?

I biosimilari approvati dall'EMA sono efficaci e sicuri come il farmaco di riferimento, come dimostrato dagli studi preclinici e clinici eseguiti.^{1,7,12,21}

Le uniche differenze riguardano la stabilità del prodotto ricostituito. Rixathon ha una stabilità (30 giorni) superiore a quella di Truxima e di Mabthera (tabella 3).^{2,22,23} Questo può essere un vantaggio pratico nella gestione del farmaco dopo diluizione in condizioni di asepsi in soluzione fisiologica.

Lo switch dal rituximab di riferimento al rituximab biosimilare è sicuro in termini di efficacia e sicurezza?

Da un punto di vista farmacologico, l'equivalenza terapeutica dimostrata mediante il *comparability exercise* è un presupposto inequivocabile per la piena intercambiabilità tra farmaco di riferimento e biosimilare.

Innumerevoli studi hanno già dimostrato la sicurezza dello *switch* tra un farmaco di riferimento e un biosimilare. Tra questi, una recente *review* di Ebbers et al., che ha valutato 58 studi clinici/*post marketing surveillance*, non ha rilevato alcuna evidenza sul fatto che lo *switch* da un farmaco biologico a un altro possa causare problemi di sicurezza.²⁴ Secondo un recente studio che analizza l'intercambiabilità da una prospettiva euro-

Tabella 3. Differenze tra rituximab

Periodo di validità		Rixathon	Truxima	Mabthera IV	Mabthera SC	
Flaconcino mai aperto		36 mesi	36 mesi (flacone da 500mg) 24 mesi (flacone da 100mg)	30 mesi	30 mesi	
Dopo diluizione	in condizioni di asepsi in soluzione di sodio cloruro allo 0,9%	30 giorni a 2 °C - 8 °C e successivamente per 12 ore a temperatura ambiente (≤25 °C)	24 ore a 2 °C - 8 °C e successivamente per 12 ore a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C)	per 7 giorni a temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C e successivamente per 24 ore a temperatura inferiore o uguale a 30 °C	Dopo prima apertura	per 48 ore a una temperatura di 2 °C - 8 °C e successivamente per 8 ore a 30°C alla luce del giorno diffusa
	in condizioni di asepsi in soluzione di glucosio al 5%	24 ore a 2 °C - 8 °C e successivamente per 12 ore a temperatura ambiente (≤25 °C)				

pea, lo *switch* tra versioni simili di uno stesso farmaco biologico, approvato secondo le normative EU, non dovrebbe innescare o aumentare il fenomeno dell'immunogenicità; inoltre è improbabile che due farmaci comparabili possano mostrare differenze di sicurezza ed efficacia nei singoli pazienti dopo uno *switch*. Gli autori concludono che i farmaci biosimilari approvati in Europa sono intercambiabili.²⁵ Nell'ambito delle patologie immunomediate, vale la pena ricordare come lo studio NOR-SWITCH abbia inequivocabilmente dimostrato che lo *switch* da infliximab come farmaco di riferimento al suo biosimilare non provoca un peggioramento della malattia, una peggiore tollerabilità o un aumento dell'immunogenicità rispetto alla corte di pazienti che ha continuato la terapia con il farmaco di riferimento.²⁶ Analogamente, uno studio eseguito in Italia e incentrato sull'uso di epoetine su una popolazione 3258 pazienti, 354 dei quali erano passati da un farmaco di riferimento a un biosimilare o viceversa, ha fornito evidenze rassicuranti sullo *switch* dei farmaci di riferimento ai biosimilari in questo ambito.²⁷

Conclusioni

Sebbene i farmaci biosimilari siano entrati nell'armamentario medico ormai da più di 10 anni, il loro effettivo impiego nella pratica clinica è stato limitato, rispetto alle aspettative iniziali, a causa di una diffidenza derivata probabilmente dalla limitata informazione sulle norme regolatorie EMA in materia di approvazione di questi farmaci. Tutto ciò ha comportato, soprattutto in Italia, un depotenziamento dell'effetto economico positivo che ha animato la creazione di questa "area" di registrazione dei farmaci, ovvero:

- fornire un impulso alla competizione sul mercato nell'ottica di determinare una sostanziale riduzione dei prezzi del farmaco biotecnologico;
- incrementare l'accesso a queste cure per una più ampia fetta della popolazione;
- generare, attraverso il risparmio ottenuto, un capitale spendibile dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per garantire la rimborsabilità delle cure di più recente registrazione (aspetto molto importante, soprattutto nell'ambito delle terapie oncologiche).

Nondimeno, l'iniziale resistenza nell'adozione del biosimilare, che aveva accompagnato la registrazione dei fattori di crescita, si è gradatamente disgregata nel corso degli anni, portando a effettiva e consistente riduzione del costo di questi farmaci. Oggi, la fiducia sempre maggiore dei medici nei confronti dei farmaci biosimilari è testimoniata dal progressivo incremento dell'uso di diversi biologici biosimilari, quali le eritropoietine, i fattori di crescita granulocitari, il *growth hormone*, gli anti-TNF. Nel caso dei farmaci biosimilari, la sperimentazione clinica è certamente minoritaria rispetto alle osservazioni di laboratorio; tuttavia queste ultime sono inoppugnabili sul piano scientifico e hanno permesso ai farmaci biosimilari approvati di superare i rigorosi e meticolosi processi di registrazione regolamentati da FDA ed EMA. L'aver superato tutte le prove previste dalle rigorose normative vigenti rappresenta una garanzia di affidabilità che certamente appaga le richieste di rigore scientifico degli ematologi e che permetterà un ampio impiego dei farmaci biosimilari e, nello specifico, di Rixathon.

Tale esperienza pregressa, perciò, rende difficile comprendere la paradossale recrudescenza di dubbi e timori che sta accompagnando l'arrivo dei biosimilari impropriamente definiti di "nuova generazione", ovvero quelli basati su anticorpi monoclonali, dato che i principi e le regole emanate dall'EMA, e costantemente aggiornate negli anni, hanno ampiamente dimostrato la loro bontà nel garantire sicurezza ed efficacia, tanto dei farmaci di riferimento, quanto dei corrispettivi biosimilari.

Riflettendo sulle ragioni di certe resistenze nell'adozione dei biosimilari è possibile però individuare una "zona grigia" sulla definizione di intercambiabilità creatasi tra l'area di competenza dell'EMA, nell'atto di registrare i farmaci biosimilari, e gli organi regolatori nazionali, come l'AIFA nel caso dell'Italia, per quanto concerne le politiche di adozione nei diversi Stati della Comunità Europea. L'AIFA, nella nuova formulazione del documento pubblicata nel marzo del 2018, compie un importante e deciso passo in favore di una larga adozione dei biosimilari, esprimendosi sia sugli impieghi del biosimilare sia sul discorso dell'intercambiabilità.

Nel primo caso, infatti, viene stabilito che l'uso dell'estrapolazione è applicabile alle decisioni sulla liceità e sulla rimborsabilità di un impiego del biosimilare, come accaduto proprio nel caso del rituximab.

Riguardo invece alla questione dell'intercambiabilità, il nuovo documento promulgato dall'AIFA fa un richiamo all'opportunità, da parte del medico, di contribuire alla sostenibilità del SSN, mettendo in atto comportamenti virtuosi nella scelta delle terapie, sempre salvaguardando adeguatezza e qualità dei trattamenti adottati.²⁸ In tal senso, si aggiunge che "...il rapporto rischio/beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello dei farmaci di riferimento. Pertanto, l'AIFA considera i biosimilari come

prodotti intercambiabili con i corrispondenti farmaci di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti *naïve* quanto per i pazienti già in cura."

In definitiva, alla luce di quanto riportato, è auspicabile che la posizione presa dall'AIFA possa tradursi in una più rapida e allargata adozione dei nuovi biosimilari, tra cui gli anticorpi monoclonali per il trattamento delle malattie linfoproliferative, nell'interesse economico del nostro SSN. Questo si tradurrà certamente in una significativa riduzione della spesa, con la possibilità di allocare le risorse economiche risparmiate nello sviluppo dei nuovi farmaci che stanno popolando lo scenario del trattamento delle neoplasie ematologiche.

Bibliografia

- da Silva A, Kronthaler U, Koppenburg V, et al. Target-directed development and preclinical characterization of the proposed biosimilar rituximab GP2013. *Leuk Lymphoma* 2014; 55: 1609 – 17
- Rixathon RCP versione resa disponibile da EMA 23/11/2017
- Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v83 – 90
- EPAR Assessment report. Rixathon. 21 April 2017, EMA/303207/2017, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- Opportunità e sfide dei biotecnologici e biosimilari nelle patologie linfoproliferative e reumatologiche. I quaderni di Accademia. Il Sole 24 ORE Sanità, Marzo 2017
- Berkowitz SA, Engen JR, Mazzeo JR, et al. Analytical tools for characterizing biopharmaceuticals and the implications for biosimilars. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 527 – 40
- Visser J, Feuerstein I, Stangler T, et al. Physicochemical and functional comparability between the proposed biosimilar rituximab GP2013 and originator rituximab. *BioDrugs* 2013; 27: 495 – 507
- Jiang X-R, Song A, Bergelson S, et al. Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 101 – 11
- Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol* 2010; 47: 115 – 23
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies. May 30, 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf
- Rugo HS, Linton KM, Cervi P, et al. A clinician's guide to biosimilars in oncology. *Cancer Treat Rev* 2016; 46: 73 – 9
- Jurczak W, Moreira I, Kanakasetty GB, et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol* 2017; 4: e350 – 61
- Smolen JS, Cohen SB, Tony H, et al. A randomised, double-blind trial to demonstrate bioequivalence of GP2013 and reference rituximab combined with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; published online June 21. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211281
- EPAR Assessment report. Mabthera. 23 January 2014, EMA/CHMP/71722/2014, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417 – 23
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725 – 32
- Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 2: 19 – 21
- European Medicines Agency. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. 2017
- Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111 – 7
- <https://www.sandoz.com/news/media-releases/sandoz-inaugurates-bioinject-new-state-art-biopharmaceutical-manufacturing>
- Kim WS, Buske C, Ogura M, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4: e362 – 73
- MabThera RCP versione resa disponibile da EMA 24/05/2018
- Truxima RCP versione resa disponibile da EMA 18/04/2018
- Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin. Biol. Ther* 2012; 12: 1473 – 85
- Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs* 2017; 31: 83-91
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389 (10086): 2304 – 16
- D'Amore C, Da Cas R, Rossi M, et al. Switching Between Epoetins: A Practice in Support of Biosimilar Use. *BioDrugs* 2016; 30: 27 – 32
- Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari (27/03/2018) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/pp_biosimilari_27.03.2018.pdf

100 mg - Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) - 10 ml (10 mg/ml) - 2 flaconcini AIC n. 045450018/E. Classe di rimborsabilità: H. Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP). Prezzo al pubblico: € 661,56 comprensivo delle riduzioni di cui alle Determinazioni AIFA 03.07.2006 e 27.09.2006

500 mg - Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) - 50 ml (10 mg/ml) - 1 flaconcino AIC n. 045450032/E. Classe di rimborsabilità: H. Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP). Prezzo al pubblico: € 1.653,59 comprensivo delle riduzioni di cui alle Determinazioni AIFA 03.07.2006 e 27.09.2006

Prezzo aggiornato a Dicembre 2017

RCP

