



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

Documento PTR n. 117 relativo a:

MEDICINALI BIOSIMILARI DEL FILGRASTIM

Ottobre 2010

Premessa.....	3
Confronto delle indicazioni terapeutiche registrate	3
Confronto dei dati di efficacia	4
Confronto dei dati di sicurezza	6
Confronto di prezzo	7
Conclusioni	8
Bibliografia	8

Premessa

Le linee guida EMA sui biosimilari [1,2] prevedono l'individuazione di un “*reference product*”, rispetto al quale il biosimilare deve dimostrare di essere comparabile, in termini biologici e molecolari, tramite studi originali di efficacia, sicurezza e qualità.

Per quanto concerne il fattore di stimolazione dei granulociti (filgrastim), l'EMA ha emanato una linea guida specifica [3] in cui vengono individuati i requisiti essenziali per poter definire un medicinale biosimilare dell'*originator* Neupogen.

Il primo prodotto medicinale contenente filgrastim è stato commercializzato con il nome di Neupogen (USA) o Granulokine (Europa). In Italia Granulokine è in commercio dal 1993. A partire dal 2008 sono stati autorizzati dall'EMA 6 medicinali biosimilari a base di filgrastim: Biograstim [4], Ratiograstim [5], Tevagrastim [6], Filgrastim Ratiopharm [7], Filgrastim Hexal [8] e Zarzio [9]. Tuttavia, l'analisi degli EPAR di tali medicinali ha rivelato che è possibile parlare di 2 differenti prodotti biosimilari, in quanto la scelta dei diversi nomi è legata solo a ragioni commerciali. Pertanto, nel presente documento tali prodotti saranno indicati con le sigle degli studi che li hanno analizzati: XM02 ed EP06.

Attualmente, sul mercato italiano sono disponibili i seguenti prodotti biosimilari del filgrastim: Ratiograstim (XM02), Tevagrastim (XM02) e Zarzio (EP06).

Confronto delle indicazioni terapeutiche registrate

Nella tabella sottostante (Tabella 1) sono riportate le indicazioni registrate e approvate del farmaco *originator* e dei medicinali biosimilari (XM02 ed EP06). Dal confronto emerge che non esiste alcuna differenza tra *originator* e prodotti biosimilari in termini di indicazioni terapeutiche.

Tabella 1 Indicazioni dei prodotti contenenti filgrastim

Sigla	Specialità	Indicazioni
ORIGINATOR	Neupogen Granulokine	<p>Ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata.</p> <p>In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine è indicato per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive.</p> <p>Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).</p> <p>Trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.</p>

<p style="text-align: center;">XM02</p>	<p>Biograstim Ratiograstim Tevagrastim Filgrastim Ratiopharm</p>	<p>Ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata.</p> <p>In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine è indicato per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive.</p> <p>Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC)</p> <p>Trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.</p>
<p style="text-align: center;">EP06</p>	<p>Filgrastim Hexal/ Zarzio</p>	<p>Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia grave prolungata.</p> <p>Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).</p> <p>Nei bambini e negli adulti con grave neutropenia congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine del filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni.</p> <p>Trattamento della neutropenia persistente (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni terapeutiche siano inadeguate</p>

Confronto dei dati di efficacia

La linea guida EMA specifica per i prodotti biosimilari del filgrastim [3], raccomanda di dimostrare la comparabilità del prodotto con l'*originator* per la profilassi della neutropenia grave dopo chemioterapia citotossica in un gruppo omogeneo di pazienti (es. per tipo di tumore, per chemioterapia ricevuta, ecc.). Questo modello richiede un regime chemioterapico noto per indurre la neutropenia grave. L'*outcome* principale da indagare è costituito dalla durata della neutropenia grave (Conta Assoluta dei Neutrofili - CAN inferiore a $0,5 \times 10^9/l$), con particolare attenzione al primo ciclo di chemioterapia. La linea guida, inoltre, riporta che la dimostrazione della sovrapponibilità con l'*originator*, tramite il modello della neutropenia indotta da chemioterapia, permette di estendere i risultati anche alle altre indicazioni, essendo il meccanismo alla base identico a quello studiato con il modello sopracitato. Infine, la linea guida prevede che sia possibile utilizzare, come modelli alternativi, i dati derivanti da studi di farmacodinamica condotti su volontari sani.

Tabella 2 Confronto dei dati di efficacia dei prodotti biosimilari del filgrastim (*fonte EPAR*)

	XM02			EP06	
N. studi di efficacia	3			2	
Fase dello studio	III	III	III	I	III
Disegno dello studio	randomizzato vs placebo e controllo attivo in cieco	randomizzato vs controllo attivo in cieco	randomizzato vs controllo attivo in cieco	4 studi di farmacodinamica randomizzati vs controllo attivo in aperto	aperto a un solo braccio
Tipo studio	Principale	Di supporto	Di supporto	Principale	Di supporto
Controllo attivo	Neupogen	Neupogen	Neupogen	Neupogen	-
Tipologia soggetti	Pazienti	Pazienti	Pazienti	Volontari Sani	Pazienti
Condizione patologica	cancro al seno	cancro al polmone	LNH	-	cancro al seno
N. soggetti complessivi	348	240	92	146	170
Outcome primario	durata di neutropenia grave durante il ciclo 1	durata di neutropenia grave durante il ciclo 1	durata di neutropenia grave durante il ciclo 1	picco di CAN (Conta Assoluta dei Neutrofili)	incidenza e durata di neutropenia grave nei cicli 1 e 4
Outcome secondari	durata di neutropenia grave durante il ciclo 2, ANC nel tempo, tempo di ricostituzione dell'ANC, incidenza di neutropenia febbrile, mortalità	durata di neutropenia grave durante il ciclo 2, ANC nel tempo, tempo di ricostituzione dell'ANC, incidenza di neutropenia febbrile, mortalità	durata di neutropenia grave durante il ciclo 2, ANC nel tempo, tempo di ricostituzione dell'ANC, incidenza di neutropenia febbrile, mortalità	-	incidenza di neutropenia febbrile, tempo di ricostituzione dei neutrofili
Differenze con originator	nessuna differenza statisticamente significativa rispetto al Neupogen	nessuna differenza statisticamente significativa rispetto al Neupogen	nessuna differenza statisticamente significativa rispetto al Neupogen	differenze farmacocinetiche di piccola entità con il Neupogen, non clinicamente rilevanti	questo studio non può essere preso in considerazione per la comparabilità con il Neupogen

Gli EPAR relativi ai 2 diversi medicinali biosimilari del filgrastim presentano approcci completamente differenti per dimostrare l'efficacia clinica e quindi la comparabilità con l'*originator* (Tabella 2). Per il prodotto XM02 sono stati condotti 3 studi di fase III su pazienti con differenti condizioni patologiche (cancro al seno n=348, cancro al polmone n=240 e linfoma non-Hodgkin n=92). Tutti gli studi prevedevano un braccio in cui i pazienti ricevevano il prodotto *originator* (Neupogen). Al contrario, per il prodotto EP06 l'efficacia clinica è stata dimostrata tramite i risultati di 4 studi di farmacodinamica condotti su un totale di 146 volontari sani trattati con il prodotto da analizzare o con il Neupogen. L'unico studio di fase III riportato per il prodotto EP06 è uno studio in aperto a un solo braccio, quindi senza il confronto diretto con il prodotto

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

originator, che ha coinvolto 170 pazienti con cancro al seno. Tutti gli studi di fase III per dimostrare l'efficacia clinica dei prodotti hanno individuato come *outcome* primario e *outcome* secondari quelli individuati dalla linea guida EMA sui biosimilari del filgrastim [3].

Negli studi condotti per il prodotto XM02 non sono state individuate differenze statisticamente significative tra il prodotto biosimilari e l'*originator* sia per l'*outcome* primario, sia per quelli secondari.

Per il prodotto EP06 l'efficacia clinica, e quindi la comparabilità con l'*originator*, è stata valutata tramite i dati di 4 studi di farmacodinamica (fase I) che hanno coinvolto complessivamente 146 volontari sani a cui è stato somministrato il prodotto da analizzare o l'*originator*. In tali soggetti è stata misurata la variazione temporale della Conta Assoluta dei Neutrofili (CAN). Tale studio ha rilevato la presenza di piccole differenze nel profilo farmacocinetico tra il prodotto biosimilare EP06 e l'*originator*. Tuttavia, queste differenze sono state giudicate di piccola entità e non clinicamente rilevanti. Lo studio di fase III, non prevedendo il braccio di confronto, non può essere preso in considerazione per comparare l'efficacia clinica del biosimilare con quella dell'*originator*. Infatti, la linea guida sui biosimilari del filgrastim [3] riporta che: "Per dimostrare la comparabilità del prodotto con l'*originator* possono essere impiegati modelli alternativi, compresi gli studi di farmacodinamica condotti su volontari sani". Tuttavia, si sottolinea che tale scelta del produttore conferisce una forza inferiore alla definizione della comparabilità del prodotto con l'*originator*.

Confronto dei dati di sicurezza

Relativamente alla sicurezza dei medicinali biosimilari (Tabella 3), l'EPAR dei prodotti XM02 riporta i dati sugli eventi avversi relativi ai 677 pazienti che hanno preso parte agli studi di fase III. Questi pazienti con cancro al seno, cancro al polmone o linfoma non Hodgkin, sono stati esposti a una dose media di 5 µg/Kg/die per un tempo mediano di 40 giorni. Distinguendo gli eventi avversi attribuibili al filgrastim da quelli dovuti ai cicli di chemioterapia, il 27,3% (185 pazienti) ha riportato ADR attribuibili al filgrastim. Cinque soggetti hanno manifestato reazioni gravi da filgrastim, nello specifico: 1 caso di broncospasmo allergico, 1 caso di sincope, 1 caso di infarto del miocardio e 2 casi di trombocitopenia. Non sono state riscontrate differenze tra l'incidenza e il tipo di reazioni avverse riportate nel gruppo trattato con il prodotto XM02 e il gruppo trattato con il Neupogen.

I dati sulla sicurezza del prodotto EP06 derivano dallo studio di fase III condotto su 170 pazienti affetti da cancro al seno e trattati esclusivamente con il prodotto in esame. In tale studio i pazienti sono stati esposti a una dose media di 440 µg/die, per un tempo mediano di 33 giorni. Il 22,9% dei soggetti (39 soggetti) ha riportato eventi avversi attribuibili al filgrastim, di cui nessuno di entità grave. Si precisa che questi dati non possono essere confrontati direttamente con quelli del Neupogen, in quanto il disegno dello studio non prevedeva un braccio con il trattamento con l'*originator*. Nell'EPAR viene sottolineato che gli studi di farmacodinamica, condotti su 146 volontari sani, non hanno mostrato differenze significative con l'*originator* anche in termini di sicurezza. Si precisa che tali dati di sicurezza non vengono riportati nell'EPAR.

Tabella 3 Confronto dei dati di sicurezza dei prodotti biosimilari del filgrastim (*fonte EPAR*)

	XM02	EP06
N. soggetti complessivi	677	170
Tipo soggetti	Pazienti	Pazienti
Condizione patologica	cancro al seno, cancro al polmone, NHL	cancro al seno
Controllo attivo	Neupogen	-
Esposizione - Dose media	5 µg/Kg/die	440 µg/die
Esposizione - Tempo mediano (giorni)	40 (1 - 84)	33 (6 - 48)
N soggetti (%) con ADR attribuibili al filgrastim	185 (27,3)	39 (22,9)
N soggetti (%) con ADR attribuibili alla chemioterapia	583 (86,1)	98,8
N. soggetti (%) con ADR gravi attribuibili al filgrastim	5 (0,0)	0 (0,0)
N. soggetti (%) con ADR gravi attribuibili alla chemioterapia	135 (19,9)	20 (11,7)
Differenze con <i>originator</i>	nessuna differenza rilevante	assenti

Confronto di prezzo

In Italia, sono commercializzate le seguenti specialità contenenti filgrastim: Granulokine (*originator*), Ratiograstim e Tevagrastim (XM02), Zarzio 30 e 48 MU (EP06, Tabella 4).

Confrontando i prezzi *ex-factory* e i prezzi al pubblico, si nota che il prezzo dei prodotti biosimilari contenenti 30 MU è più basso del 22-25% rispetto al prezzo dell'*originator*. Il prodotto con il prezzo inferiore è il Tevagrastim.

Tabella 4 Prezzo al pubblico dei prodotti contenenti filgrastim

(*fonte: Farmadati Italia aggiornato al 25-06-2010*)

Sigla	Nome Prodotti	Determinazione AIFA	Prezzo ex-factory	Prezzo al pubblico
originator	Granulokine 1 SIR 30 MU	12-Set-91	85,90 €	127,95 €
XM02	Ratiograstim 1 SIR 30 MU	16-Mar-09	67,00 €	99,80 €
XM02	Tevagrastim 1 SIR 30 MU	20-Apr-10	64,43 €	95,97 €
XM02	Tevagrastim 1 SIR 48 MU	20-Apr-10	103,08 €	153,53 €
XM02	Tevagrastim 5 SIR 30 MU	20-Apr-10	322,15 €	479,85 €
EP06	Zarzio 1 SIR 30 MU	24-Nov-09	67,00 €	99,80 €
EP06	Zarzio 1 SIR 48 MU	24-Nov-09	103,08 €	153,53 €

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Conclusioni

La CRF, pur riconoscendo i limiti metodologici degli studi disponibili per filgrastim EP06, ritiene i medicinali biosimilari del filgrastim ad oggi disponibili in Italia (filgrastim XM02 e filgrastim EP06) sovrapponibili al medicinale *originator* in termini di efficacia e sicurezza e pertanto ne approva l'inserimento in PTR.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (2005) CHMP/437/04 - Guideline On Similar Biological Medicinal Products.
2. European Medicines Agency (2006) EMEA/CHMP/BWP/49348/2005 - Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues.
3. European Medicines Agency (2006) EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005 - Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor.
4. EPAR (2008) Doc.Ref.:EMEA/494720/2008 - Assessment Report For Biograstim.
5. EPAR (2008) Doc.Ref.:EMEA/502481/2008 - Assessment Report For Ratiograstim.
6. EPAR (2008) Doc.Ref.:EMEA/503293/2008 - Assessment Report For Tevagrastim.
7. EPAR (2008) Doc.Ref.:EMEA/501324/2008 - Assessment Report For Filgrastim Ratiopharm.
8. EPAR (2008) EMEA/CHMP/651324/2008 - CHMP Assessment Report For Filgrastim Hexal.
9. EPAR (2008) EMEA/CHMP/651339/2008 - CHMP Assessment Report For Zarzio.

Documento approvato nella seduta della CRF del 14 ottobre 2010