

Documento PTR n. 119 relativo a:

**MEDICINALI
ORIGINATOR E BIOSIMILARI
DELL'ERITROPOIETINA**

Agg. Novembre 2012
Novembre 2010

Confronto delle indicazioni terapeutiche registrate.....	4
Confronto dei dati di efficacia.....	5
Confronto dei dati di sicurezza	8
Confronto di prezzo	8
Conclusioni	8
Bibliografia	9

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Premessa

Le linee guida EMA sui biosimilari¹⁻² prevedono l'individuazione di un "reference product" (*originator*), 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 l'eritropoietina, l'EMA ha emanato una linea guida specifica³ in cui vengono individuati i requisiti essenziali per poter definire un medicinale biosimilare dell'*originator*.

In Italia sono presenti in commercio come prodotti *originator* l'Eporex (epoetina alfa), Neorecormon (epoetina beta) e Eporatio (epoetina teta).

A partire dal 2007, l'EMA ha autorizzato 3 medicinali biosimilari a base di epoetine: Binocrit (epoetina alfa - autorizzata nel 2007), Abseamed (epoetine alfa - autorizzata nel 2007) e Retacrit (epoetina zeta - autorizzata nel 2007). Tuttavia, l'analisi degli EPAR dei medicinali biosimilari

contenenti epoetine ha rivelato che è possibile parlare di due differenti prodotti, 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: HX575 (Binocrit e Abseamed), SB309 (Retacrit).

L'Epoetina teta è stata presentata all'EMA come prodotto *originator* e non come biosimilare, pertanto sono stati forniti all'Agenzia i dati completi di sviluppo del farmaco, inclusi gli studi di fase II dose-finding, non richiesti per i biosimilari.

I medicinali biosimilari delle epoetine, attualmente disponibili sul mercato italiano, sono stati confrontati nei dossier regolatori con i corrispondenti *originator*, così come esemplificato nella tabella 1, mentre l'*originator* epoetina teta è stata confrontata verso l'*originator* epoetina beta.

Tabella 1. Biosimilari autorizzati, corrispondenti *originator* e sigle degli studi clinici regolatori

Sigla biosimilare	Nome commerciale del biosimilare	Nome commerciale dell' <i>originator</i>
HX575	Binocrit (epoetina alfa) Abseamed (epoetina alfa)	Eporex/Erypo ¹ (epoetina alfa)
SB309	Retacrit (epoetina zeta)	Eporex/Erypo (epoetina alfa)

¹ L'epoetina alfa è disponibile sul mercato europeo come Eporex (in Italia) o come Erypo (in Germania).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Confronto delle indicazioni terapeutiche registrate

Nella tabella 2a sono riportate le indicazioni registrate e approvate del farmaco *originator* e dei medicinali biosimilari (HX575 – SB309).

La tabella 2b riporta invece le indicazioni registrate e approvate delle epoetine *originator* beta e teta.

Tabella 2a. Indicazioni dei biosimilari HX575 e SB309 a confronto con l'*originator*.

Sigla	Specialità	Indicazioni
ORIGINATOR	Eprex/Erypo (epoetina alfa)	Anemia associata a insufficienza renale cronica (IRC) in dialisi e non. Anemia associata a IRC in dialisi e non, in età pediatrica. Trattamento dell'anemia in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo. Per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Riduzione del fabbisogno trasfusionale in chirurgia ortopedica elettiva.
HX575	Binocrit Abseamed (epoetina alfa)	Anemia associata a IRC in dialisi e non. Anemia associata a IRC in dialisi e non, in età pediatrica. Trattamento dell'anemia in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo. Per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Riduzione del fabbisogno trasfusionale in chirurgia ortopedica elettiva.
SB309	Retacrit (epoetina zeta)	Anemia associata a IRC in dialisi e non. Anemia associata a IRC in dialisi e non, in età pediatrica. Trattamento dell'anemia in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo. Per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione.

Tabella 2b. Indicazioni delle epoetine *originator* beta e teta.

Sigla	Specialità	Indicazioni
ORIGINATOR	Neorecormon (epoetina beta)	Anemia associata a IRC in pazienti adulti e pediatrici. Prevenzione dell'anemia dei neonati prematuri. Anemia in chemioterapia per tumore non mieloidi. Per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione.
ORIGINATOR	Eporatio (epoetina teta)	Anemia associata a IRC in dialisi e non. Anemia in pazienti in trattamento chemioterapico per neoplasie non mieloidi.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Confronto dei dati di efficacia

HX575

Il biosimilare HX575 è stato confrontato con l'*originator* in pazienti affetti da anemia associata a insufficienza renale.

- L'RCT INJ-9, condotto su 479 pazienti, ha confrontato l'HX575 (epoetina alfa, ev) con l'*originator*. Tutti i pazienti erano stati trattati in precedenza con l'*originator* per almeno otto settimane prima di essere randomizzati a ricevere HX575 o il medicinale *originator*. L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione dei livelli di emoglobina dal basale al periodo di valutazione (25-29 settimane). I risultati dello studio hanno evidenziato una differenza di 0,147 gr/dl nel braccio HX575 e di 0,063 gr/dl nel braccio *originator*. Entrambi i farmaci consentono di mantenere valori di emoglobina entro una differenza di 0,084 gr/dl (IC 95% -0,170; 0,338), rientrando, quindi, nella variazione inizialmente programmata (IC 95%) +/- 0,5 gr/dl.

Il biosimilare HX575 è stato confrontato con l'*originator* in pazienti affetti da anemia da chemioterapia, mediante somministrazione sc.

- Lo studio INJ-11 in doppio cieco, della durata di 12 settimane, ha coinvolto 114 pazienti suddivisi in due bracci per valutare l'efficacia e la sicurezza del biosimilare. Il braccio trattato con l'*originator* è stato incluso come misura di validità per controllo interno, non per confronto. L'endpoint primario è stato definito come incremento dell'emoglobina $\geq 2,0$ g/dl nelle settimane 5-12 rispetto al valore medio basale, in assenza di trasfusioni di sangue nelle

prime 4 settimane. I risultati mostrano che il biosimilare HX575 è efficace nel 61,7% dei pazienti trattati con il biosimilare (IC 95%: 48.2% - 73.9%), ma non può essere stabilita l'equivalenza terapeutica con l'*originator* a causa delle dimensioni ridotte dello studio.

SB309

Il prodotto SB309 ev è stato confrontato con l'*originator* (epoetina alfa) in pazienti affetti da anemia associata a insufficienza renale cronica in trattamento dialitico, negli studi 04-05 e 04-04 (in tutti gli studi è stata utilizzata una dose di epoetina simile).

- Nello studio 04-05 che ha coinvolto 609 pazienti e della durata di 24 settimane, l'endpoint primario era rappresentato dalla valutazione dei livelli medi di emoglobina durante le ultime quattro settimane di trattamento. I risultati dello studio hanno evidenziato che, per entrambi i gruppi, i livelli di emoglobina sono aumentati da 8,0 g/dl (pre-trattamento) a 11,6 g/dl. Non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa tra biosimilare e *originator*.

- Lo studio 04-04 randomizzato, cross-over in doppio cieco, ha coinvolto 313 pazienti tutti in terapia con epoetina alfa da almeno tre mesi prima di passare al trattamento con SB309 o di continuare la terapia con l'*originator* per 12 settimane. Dopodiché entrambi i gruppi sono passati all'altro medicinale per altre 12 settimane. L'endpoint primario era rappresentato dalla valutazione della variazione individuale dei livelli medi di emoglobina

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

durante il trattamento in doppio cieco. I livelli di emoglobina si sono mantenuti a 11,35 g/dl con la somministrazione di SB309 E A 11,54 g/dl con la somministrazione dell'*originator*.

Il prodotto biosimilare SB309 è risultato efficace anche nella anemia da chemioterapia.

- Lo studio non controllato 04-46, che ha coinvolto 216 pazienti, ha mostrato che il trattamento con SB309 determina un aumento dei livelli di emoglobina da $8,7 \pm 0,92$ g/dl (pre-trattamento) a $11,4 \pm 1,98$ g/dl ($p < 0,0001$). I miglioramenti dei livelli di emoglobina determinati dal biosimilare sc sono simili a quelli riportati in letteratura per altre epoetine. Tuttavia, per tale indicazione non è presente alcuno studio di confronto con l'*originator*.

Epoetina teta

L'efficacia dell'*originator* epoetina teta è stata valutata in quattro studi clinici che hanno coinvolto pazienti affetti da anemia associata a insufficienza renale: XM01-06, XM01-07, XM01-08. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere epoetina beta *originator* o epoetina teta *originator* (per via sottocutanea o endovenosa).

- Negli studi XM01-06 (n=288) e XM01-07 (n=270), l'epoetina teta è stata confrontata con l'epoetina beta nella terapia di mantenimento. L'endpoint primario di efficacia, ossia la variazione media dei livelli di emoglobina nelle 15-26 settimane successive al trattamento, ha documentato una sovrapposibilità tra le due epoetine.

- Lo studio XM01-08 (studio di follow-up) condotto in 289 pazienti affetti da anemia da

insufficienza renale, non ancora in trattamento dialitico e precedentemente trattati con epoetina beta o teta, ha dimostrato l'equivalenza terapeutica tra una e tre somministrazioni settimanali dell'epoetina teta sc, per un identico dosaggio settimanale complessivo. L'endpoint primario era costituito dall'area sotto la curva di emoglobina corretta per il tempo, valutata dalla 25° alla 36° settimana, nonché alla 12° settimana. I risultati hanno dimostrato equivalenza tra i due bracci in esame.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, è stato dimostrato che, aumentando la dose iniziale di epoetina teta (fase di correzione) migliorano i livelli di emoglobina, con aumenti medi settimanali di 0,73 e 0,58 g/dl nei pazienti a cui era stata somministrata la dose maggiore, rispetto ad aumenti di 0,20 e 0,26 g/dl riscontrati nei pazienti a cui era stata somministrata una dose inferiore della stessa. Dagli studi di confronto tra epoetina teta ed epoetina beta sono emerse variazioni dei livelli di emoglobina analoghe tra i due bracci di trattamento.

L'epoetina teta è stata confrontata con il placebo per il trattamento dell'anemia associata a chemioterapia.

- Negli studi XM01-21, XM01-22 e XM01-23 (randomizzati, controllati vs placebo e in doppio cieco) l'endpoint primario di efficacia ha valutato l'aumento dell'emoglobina pari o superiore a 2 g/dl nel corso di 12-16 settimane. Lo studio XM01-21 prevedeva un terzo braccio di trattamento con l'*originator* epoetina beta. In tutti gli studi, un'elevata percentuale di pazienti in trattamento con l'epoetina teta ha

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

presentato una risposta completa e non ha manifestato la necessità di ricorrere alla trasfusione di sangue rispetto al placebo ($p < 0,0001$). Complessivamente, il 64-73% dei pazienti a cui è stato somministrato l'originator epoetina teta ha riportato un aumento del livello di emoglobina di almeno 2 g/dl rispetto al 20-26% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio XM01-21 la percentuale di pazienti trattati con l'originator epoetina beta che ha ricevuto una trasfusione di sangue è stata inferiore rispetto al gruppo placebo (differenza non statisticamente significativa) e sovrapponibile rispetto al gruppo trattato con l'epoetina teta.

I livelli al basale di emoglobina e il tipo di tumore considerato nei diversi studi non hanno influito sul tasso di risposta. Gli studi di confronto tra le due epoetine originator per tale indicazione sono limitati.

Tabella 3. Confronto dei dati di efficacia dei prodotti biosimilari dell'eritropoietina (*fonte EPAR*)

Sigla	Studi di confronto con l' <i>originator</i> nell'anemia da insufficienza renale	Studi di confronto con l' <i>originator</i> nell'anemia in pazienti con neoplasia in trattamento chemioterapico	Studi di confronto con placebo o non nei pazienti con anemia associata a chemioterapia per neoplasie	Via di somministrazione
HX575	X	X*	No	Solo ev nella insufficienza renale e sc nei pazienti oncologici.
SB309	X	No	X	Sc ed ev nella insufficienza renale; solo sc nei pazienti oncologici.

*si precisa che nello studio il braccio trattato con l'*originator* era stato incluso come controllo interno.

Tabella 4. Confronto dei dati di efficacia dell'originator epoetina teta (*fonte EPAR*)

Originator	Studi di confronto con epoetina beta nell'anemia da insufficienza renale	Studi di confronto con epoetina beta nell'anemia in pazienti con neoplasia in trattamento chemioterapico	Studi di confronto con placebo o non nei pazienti con anemia associata a chemioterapia per neoplasie	Via di somministrazione
Epoetina teta	X	No	X	Sc ed ev nella insufficienza renale; solo sc nei pazienti oncologici.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Confronto dei dati di sicurezza

L'effetto indesiderato che si è verificato più comunemente (frequenza $\geq 10\%$) con l'impiego del biosimilare HX575 è stata la nausea. Sono stati inoltre osservati cefalea e febbre nei pazienti oncologici, artralgia e sintomi simil-influenzali nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Il prodotto HX575 non è raccomandato per iniezione sottocute nel trattamento dell'anemia da insufficienza renale in quanto sono necessari ulteriori studi che attestino la sicurezza di questa via di somministrazione.

Analogamente ad altri medicinali contenenti epoetina, l'effetto indesiderato più comune dovuto alla somministrazione di SB309 è l'aumento della pressione arteriosa associata a sintomi di encefalopatia, oltre a rash cutanei e

sintomi simil-influenzali. Il biosimilare SB309 non deve essere usato in caso di:

- pazienti che hanno sviluppato aplasia eritroide pura dopo il trattamento con una qualsiasi eritropoietina;
- pazienti con ipertensione non controllata.

Gli effetti indesiderati più comuni associati all'impiego dell'originator epoetina teta sono trombosi di shunt, cefalea, ipertensione, crisi ipertensive, reazioni cutanee, artralgia, e sintomi simil-influenzali.

Confronto di prezzo

In Italia sono commercializzate diverse specialità contenenti eritropoietine di seguito è riportata la tabella (Tabella) per il confronto dei prezzi tra medicinali biosimilari e originator.

Tabella 4. Prezzo al pubblico dei medicinali originator e biosimilari dell'eritropoietine

(fonte: Farmadati Italia aggiornato al 30-11-2012)

Sigla	Epoetina	Nome Prodotto	Prezzo al pubblico (€) per siringa
<i>Originator</i>	Epoetina alfa	Eprex 1 SIR 0,4 ml 4000UI	66,15 €
HX575	Epoetina alfa Epoetina alfa	Binocrit 1 SIR 0,4 ml 4000UI Abseamed 1 SIR 0,4 ml 4000UI	56,23 €
SB309	Epoetina zeta	Retacrit 1 SIR 0,4 ml 4000 UI	56,23 €
<i>Originator</i>	Epoetina beta	Neorecormon 1 SIR 0,3 ml 4000UI	51,22 €
<i>Originator</i>	Epoetina teta	Eporatio 6 SIR 0,5 ml 4000 UI	56,23 €

Conclusioni

La CRF ritiene sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza i medicinali biosimilari Epoetine alfa HX575 ed Epoetina zeta SB309 ai rispettivi *originator* così come l'*originator* epoetina teta rispetto all'*originator* epoetina beta. Pertanto la CRF ne approva l'inserimento in PTR nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate sebbene si osservino taluni limiti metodologici negli studi disponibili.

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. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089474.pdf

Documento approvato nella seduta della CRF dell'8 novembre 2012