

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI EPOETINA ALFA BIOSIMILARE B03XA01 (BINOCRIT®)

Presentata da Dott. Antonello Pani AOB

In data (marzo 2010)

Per le seguenti motivazioni:

per il trattamento dell'anemia causata da insufficienza renale cronica e dell'anemia nei pazienti adulti sottoposti a chemioterapia. Binocrit rappresenta oggi un'opportunità per la razionalizzazione della spesa farmaceutica e per il potenziamento dell'accesso alle cure, in quanto acquistabile a prezzi decisamente più convenienti.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Si definisce anemia una riduzione del valore dell'emoglobina inferiore a 11 g/dl di sangue nelle donne in età fertile e in entrambi i sessi prima della pubertà o inferiore a 12 g/dl di sangue nei maschi adulti e nelle donne in menopausa. L'anemia si riscontra nell'insufficienza renale cronica e in pazienti affetti da cancro trattati con chemioterapia, quale comune effetto secondario.

I sintomi caratteristici dell'anemia sono debolezza, facile affaticamento, vertigini, senso di spossatezza, disturbi oculari e dolori muscolari. Tale patologia può essere trattata con trasfusioni, che possono comportare il rischio di infezioni, complicazioni allergiche o tossiche, o con agenti stimolanti l'eritropoiesi che sono in grado di incrementare i valori di emoglobina in pazienti anemici affetti da cancro o da insufficienza renale cronica.

L'anemia come la conseguenza dell'insufficienza renale cronica e la condizione che incide maggiormente sulla qualità di vita dei pazienti, si sviluppa nelle fasi più avanzate della malattia renale a causa della ridotta produzione di un ormone, l'eritropoietina, necessario a stimolare la maturazione dei globuli rossi nel midollo osseo. L'anemia determina perciò un'insufficiente ossigenazione dei tessuti e degli organi del corpo umano.

Nei pazienti trattati con chemioterapici l'anemia è una delle più comuni effetti collaterali della chemioterapia, in quanto la maggior parte dei farmaci chemioterapici induce mielosoppressione e riducendo la capacità del midollo osseo di rendere globuli rossi. .

La correzione dell'anemia è accompagnata da un miglioramento della qualità della vita.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

E' rappresentato dalla somministrazione di eritropoietine.

Due studi randomizzati (CHOIR e CREATE) ed una metanalisi di recente pubblicazione¹ riportano che elevati livelli di emoglobina possono aumentare la mortalità e morbilità cardiovascolare senza alcun vantaggio sulla qualità della vita. Un documento ufficiale dell'EMA (2008), ha rivalutato il rapporto rischio beneficio delle eritropoietine e raccomanda la somministrazione di eritropoietina nell'anemia soltanto in presenza di

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

sintomatologia conclamata. E' stato individuato un valore uniforme di emoglobina da raggiungere, per tutte le epoietine, che varia tra i 10 e i 12 g/dL, con l'avvertenza di non superare la concentrazione di 12 g/dL.

Sono attualmente commercializzate 5 eritropoietine, che differiscono per affinità recettoriale, emivita e costi:

- Eritropoietina Alfa (short acting)
- Eritropoietina Beta (short acting)
- Darboepoietina (long acting – 1 somministrazione settimanale), Metossi Polietilen Glicole-Epoetina Beta (long acting – 1 somministrazione mensile)
- Eritropoietina Delta (short acting) – cessata commercializzazione dal 31.01.2009

3. INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il farmaco è registrato in classe A con PT.

Indicazioni

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti o pediatrici, trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in trattamento chemioterapico per tumori solidi, linfoma maligno o mielosa multiplo a rischio di trasfusione.

Somministrazione

In pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica somministrare per via endovenosa, concentrazione di emoglobina auspicata compresa tra 10 e 12 g/dL negli adulti e tra 9,5 e 11 g/dL nei bambini. 50 UI/kg tre volte la settimana con aggiustamento della dose in base alla risposta.

Trattamento di pazienti con anemia indotta dalla chemioterapia, somministrare per via sottocutanea proseguendo la terapia per un mese dopo il termine della chemioterapia. La dose iniziale è di 150UI/kg per via sottocutanea tre volte la settimana o, in alternativa, 450 UI/kg una volta la settimana. La dose deve essere valutata in base alla risposta.

Effetti avversi e controindicazioni

Il farmaco è controindicato nei casi di: ipertensione non controllata, infarto miocardico o ictus nel mese precedente il trattamento, angina pectoris instabile, rischio aumentato di trombosi venosa profonda, come nel caso di anamnesi di malattia tromboembolica venosa.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Attualmente sono disponibili solo i tre studi registrativi, che hanno l'obiettivo di dimostrare l'equivalenza dell'epoetina alfa biosimilare (HX575) con l'epoetina alfa (EPREX/ERYPO).

Il primo studio valuta la farmacocinetica e la farmacodinamica, lo studio è stato disegnato per valutare la biodisponibilità e la attività eritropoietica della epoetina alfa biosimilare rispetto al comparator EPREX/ERYPO. Per lo studio sono stati arruolati 80 volontari adulti sani di sesso maschile di età compresa tra 18 e 45 anni, con indice di massa corporea tra 19-28 Kg/m², la scelta di utilizzare solo maschi è stata giustificata con la necessità di minimizzare l'effetto della variabilità intersoggettiva nelle donne dovuta al ciclo mestruale. Lo studio è stato condotto in aperto, randomizzato, per gruppi paralleli. Le dosi utilizzate erano le seguenti: 100UI/kg per tre volte

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

alla settimana per 4 settimane in iniezione sottocutanea. Degli 80 volontari inizialmente arruolati, 6 sono stati esclusi (3 del gruppo epoetina alfa biosimilare e 3 EPREX/ERYPO) a causa dei valori troppo alti di emoglobina $Hb > 18$ mg/dL.

Nella valutazione farmacocinetica (valutazione della biodisponibilità) si è misurata la concentrazione di epoetina nel sangue che è risultata simile per i due trattamenti, ed è stata determinata dal rapporto tra la curva della popolazione media e l'area sotto la curva dell'effetto. La concentrazione di epoetina endogena era al baseline rispettivamente $9,1 \pm 4,2$ mIU/mL per il gruppo trattato con il biosimilare e $8,5 \pm 3,7$ mIU/mL per il comparator, a 48 ore dalla somministrazione venivano nuovamente rilevati i valori che erano almeno 3 volte superiori a quelli al baseline ($28,8 \pm 9,3$ mIU/mL biosimilare e $30,5 \pm 7,4$ mIU/mL per il comparator. La seconda fase dello studio riguardava l'aspetto farmacodinamico con la valutazione dell'incremento di Hb nel sangue. I gruppi in studio prima del trattamento avevano leggere differenze di emoglobina 13.9 g/dL (5.1%) e per l'epoetina alfa biosimilare e 14.2 g/dL (5.0%) per il gruppo comparator. Le somministrazioni ripetute dei due farmaci hanno prodotto un quasi continuo aumento della concentrazione di emoglobina durante tutto il periodo di trattamento. Alla fine del periodo di trattamento, l'Hb è aumentata a 16.5 g/dL (6.5%) per il biosimilare e a 16.9 g/dL (6.3%) per il comparator che corrispondono rispettivamente ad un incremento del 117.9% e del 119.4% al baseline pre-dose (CI 90%). L'incremento dopo 4 settimane di trattamento è stato di 2.3 ± 55.8 g/dL per l'epoetina biosimilare e 2.6 ± 46.6 g/dL per il comparator. La concentrazione di Hb era pertanto molto simile nei due trattamenti considerando anche la piccola differenza iniziale. Non ci sono state differenze significative relativamente al profilo di sicurezza dei due trattamenti, non sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti anti-epoetina in seguito al trattamento.

Un secondo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'epoetina biosimilare nel trattamento dell'anemia associata al trattamento chemioterapico in pazienti con diagnosi confermata di tumore solido che ricevono cicli di chemioterapia palliativa (non curativa), con un'aspettativa di vita superiore a 6 mesi.

Lo studio era in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, sono stati trattati arruolati 162 pazienti, trattati 114 pazienti, 48 pazienti sono stati esclusi dalli studio (livello di Hb inadeguato, livello di ferro inadeguato, anemia non direttamente associata a chemioterapia, inadeguata funzionalità epatica...etc), 74 pazienti sono stati trattati con epoetina alfa biosimilare e 40 con il comparator EPREX®/ERYPO®. Il dosaggio utilizzato è stato quello previsto dal protocollo di standard clinico al tempo dello studio, 150 IU/kg di peso corporeo per 3 volte alla settimana. Se l'incremento di emoglobina era insufficiente dopo trattamento per 4 o 8 settimane, la dose poteva essere aumentata a 300 UI/kg di peso corporeo per 3 volte alla settimana. L'endpoint primario dello studio era la velocità di risposta come incremento assoluto del valore di Hb > 20 g/L nei due gruppi rispetto al valore basale pretrattamento e in assenza di trasfusioni nelle 4 settimane precedenti al prelievo pretrattamento. Il livello di Hb nel periodo di 5 settimane suggerisce che non ci sono differenze tra i due trattamenti, e il valore di Hb era entro il range di ± 10 g/L, intervallo accettato per l'equivalenza (CI 95% -7.8; 7.6); a 12 settimane supportano la conclusione precedente. Per quanto riguarda l'incidenza di effetti avversi, epoetina alfa biosimilare e comparator erano sovrapponibili rispettivamente 90% e 87%. Gli eventi avversi più frequenti sono tipici dei pazienti sottoposti a cure chemioterapiche. Anche l'incidenza di effetti avversi gravi era sovrapponibile, rispettivamente

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

46% e 45%. Lo studio riporta inoltre che 18 pazienti (24%) trattati con epoetina alfa biosimilare e 12 pazienti (30%) nel gruppo di controllo sono morti, ma nessuna delle morti è stata associata all'utilizzo del farmaco. L'alta incidenza di morti era dovuta allo stadio avanzato del cancro e a patologie concomitanti. Il profilo di sicurezza è sovrapponibile.

Il terzo studio valuta l'equivalenza terapeutica in termini di risposta di Hb (livelli di Hb) in seguito a somministrazione endovenosa di epoetina alfa biosimilare e prodotto comparatore (EPREX®/ERYPO®) in pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti a emodialisi, calcolata tra il livello basale pretrattamento e alle settimane di trattamento 25-28. I campioni di sangue per la valutazione dei livelli di Hb erano prelevati prima della dialisi e misurati in un laboratorio unico.

Lo studio (n= 478) è suddiviso in due parti con una durata totale di 56 settimane, il primo periodo di trattamento (parte I) in doppio cieco, randomizzato (rapporto biosimilare n=314 / comparator n=164 1:2), multicentrico, per gruppi paralleli per valutare l'efficacia, questa prima parte consiste in un periodo di aggiustamento della dose e mantenimento dei valori di Hb (settimane 1-24) e in un periodo di valutazione (settimane 25-28). La seconda parte dello studio ha valutato la sicurezza (settimane 29-56) durante il quale tutti i pazienti erano trattati con epoetina alfa biosimilare e lo studio era in aperto, multicentrico con particolare attenzione sulla sicurezza a lungo termine. L'endpoint primario della parte I dello studio era il cambiamento medio assoluto dei livelli di Hb tra la valutazione al baseline e dopo un periodo di valutazione. L'equivalenza terapeutica del biosimilare con il comparator veniva considerata dimostrata se l'intervallo di confidenza (CI) della differenza dei cambiamenti medi di emoglobina tra i gruppi in trattamento erano entro l'intervallo di $\pm 0,5$ g/dL. Lo studio ha dimostrato che l'CI per la differenza tra i gruppi in trattamento della popolazione valutata PP (per protocol) era dentro il valore stabilito, confermato anche dall'analisi condotta utilizzando la popolazione ITT (intending-to-treat). Le concentrazioni medie erano 11.6-11.9 g/dL nel gruppo trattato con epoetina alfa biosimilare e 11.7-12.1 in quello trattato con comparator e i livelli di Hb sono rimasti stabili per tutta la durata dello studio. Non sono stati osservati cambiamenti nei livelli di Hb nei pazienti che sono passati dal trattamento con il comparatore all'epoetina biosimilare nella parte II dello studio.

Non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi in trattamento per quanto riguarda gli eventi avversi e le morti. L'incidenza di effetti avversi e le morti dovute ad eventi cardiovascolari nel braccio trattato con epoetina alfa biosimilare non suggeriscono un ulteriori nuovi rischi, l'incidenza di effetti avversi gravi e morti è confrontabile con i risultati riportati per le altre eritropoietine e tutte le morti sono attribuite a condizioni di comorbidità. Non sono state riscontrate evidenze di immunogenicità causate dalla somministrazione del biosimilare.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

La letteratura presentata sia per i pazienti con insufficienza renale cronica e sia per i pazienti oncologici è fortemente limitata e carente, lo studio relativo a farmacocinetica e farmacodinamica è condotto su pazienti sani e in numero esiguo mentre allo stato attuale, esistono solo due studi registrativi, uno su pazienti anemici in

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

seguito a chemioterapia. L'evidenza è pertanto piuttosto scarsa, visto il numero esiguo di studi (2), per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza nell'utilizzo del biosimilare. Non sono convincenti neanche i dati sul possibile maggiore vantaggio economico.

Sulla sicurezza è importante rilevare che recentemente il Ministero della salute tedesco (German Federal Institute for Drugs and Medical Devices – BfArM) ha sospeso la sperimentazione dell'alfa biosimilare HX575 s.c. per l'insorgenza contemporanea di anticorpi anti eritropoietina e PRCA in un paziente tedesco e di soli anticorpi anti eritropoietina in un paziente russo.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Dagli studi registrativi risulta una equivalenza terapeutica con un sovrapponibile profilo di sicurezza ad un costo inferiore, ma visto il numero esiguo degli studi solo 1 per ciascuna indicazione, bisognerebbe avere maggiori dati. Per quanto riguarda il profilo del costo sarebbe importante valutare se i dosaggi sono sovrapponibili totalmente.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

| | EPREX | | BINOCRIT | |
|--------------------------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| Dosaggio | Costo al pubblico* | Fascia | Costo al pubblico* | Fascia |
| 40.000 UI/ml 1 sir 1 ml | Euro 455,48 | A | - | - |
| 10.000 UI/ml 1 sir 1 ml | Euro 165,40 | A | - | - |
| 1.000 UI/ml 0,5 ml | Euro 16,54 | A | Euro 14,06 | A |
| 2.000 UI/ml 0,5 ml | Euro 33,05 | A | Euro 28,09 | A |
| 3.000 UI/ml 0,3 ml | Euro 49,59 | A | Euro 42,15 | A |
| 4.000 UI/ml 0,4 ml | Euro 66,15 | A | Euro 56,23 | A |
| 5.000 UI/ml 0,5 ml | Euro 82,69 | A | Euro 70,28 | A |
| 6.000 UI/ml 0,6 ml | Euro 99,12 | A | Euro 84,31 | A |
| 8.000 UI/ml 0,8 ml | Euro 132,28 | A | Euro 112,44 | A |
| 6 sir 2.000 UI/ml 0,5 ml | - | | Euro 168,85 | H |
| 6 sir 4.000 UI/ml 0,4 ml | - | | Euro 337,37 | H |

* Fonte Dati CFO 2000 aggiornato a marzo 2009

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

9. MOTIVAZIONI

La Commissione PTR ha momentaneamente sospeso il giudizio sulla richiesta di inserimento in attesa di ulteriori approfondimenti riguardanti il profilo di sicurezza.

10. BIBLIOGRAFIA

1. F. Sörgel, U. Thyroff-Fiesinger, A. Vetter, B. Vens-Cappel, M. Kinzing – Bioequivalence of HX575 (Recombinant Human Epoetin Alfa) and Comparator Epoetin Alfa after Multiple Subcutaneous Administrations – Pharmacology 2009; 83:122-130.
2. K. Weigang- Köhel, A. Vetter, U. Thyroff-Fiesinger – HX575, Recombinant Human Epoetin Alfa, for the Teatment of Chemotherapy-Associaced Symptomatic Anaemia in Patients with Solid Tumors – Onkologie 2009; 32:168-174;
3. M. Haag-Weber, A. Vetter, U. Thyroff-Fiesinger – Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis – Clinical Nephrology, vol. 72 – n. 5/2009 (380-390).
4. http://www.bfarm.de/cIn_028/nn_421158/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/epo.html__nnn=true.