

SCHEDA FARMACO BIOSIMILARE



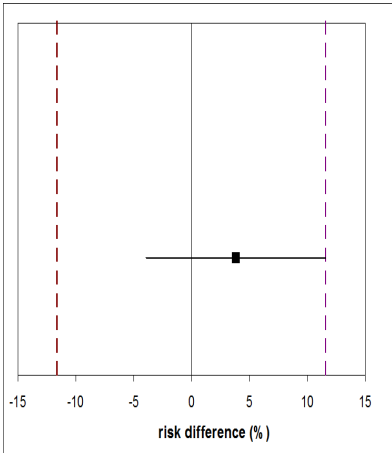
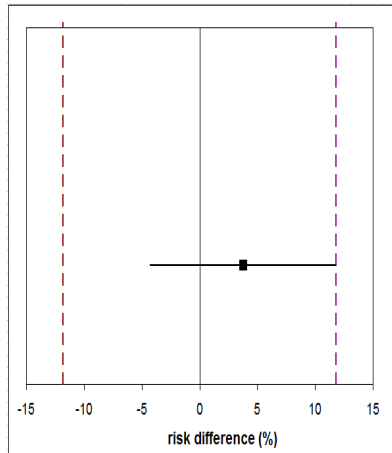
(a cura del Coordinamento HTA)

Farmaco biosimilare	SB4 (ETANERCEPT)
Nome commerciale (ditta, data di approvazione EMA)	Benepali Ditta: Biogen Data di approvazione EMA: gennaio 2016
Farmaco biologico di riferimento (ditta)	Enbrel (Pfizer)
La forma farmaceutica, l'indicazione clinica e il dosaggio di Benepali sono le stesse del farmaco biologico di riferimento.	

Indicazioni cliniche approvate per il farmaco biosimilare sulla base dell'esercizio di comparabilità (basato su studi controllati)	Artrite reumatoide Benepali in associazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotressato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata. Benepali può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuo con il metotressato è inappropriato. Benepali è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotressato.
	Spondilite anchilosante Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.
	Spondiloartrite assiale non radiografica Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

	<p>Psoriasi a placche</p> <p>Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotressato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA).</p>
--	--

<p>Evidenze cliniche</p>	<p>L'agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha approvato il biosimilare dell'etanercept, SB4 (Benepali®), sulla base di un esercizio di comparabilità tra SB4 e l'etanercept di riferimento (Enbrel®). L'approvazione di etanercept (SB4) si è basata sui risultati di un rigoroso esercizio di comparabilità che dimostra la sua equivalenza (similarità) all'etanercept di riferimento in termini di qualità, attività biologica, efficacia, sicurezza e immunogenicità.</p> <p>I dati clinici che dimostrano la similarità tra SB4 ed Enbrel® derivano da due studi controllati randomizzati (Lee YJ et al. 2016 e Emery P et al. 2017).</p> <p>Lo studio randomizzato di farmacocinetica di fase 1 ha comparato SB4 ed Enbrel® in 138 soggetti maschi sani (Lee YJ et al. 2016). Lo studio è in singolo cieco, a tre bracci (braccio A: SB4 vs. EU-ETN), (braccio B: SB4 vs. US-ETN) e (braccio C: EU-ETN vs. US-ETN), crossover e condotto. In ogni braccio 46 soggetti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere una singola dose sottocute di 50mg del trattamento nel periodo 1 seguito dal crossover nel periodo 2 in base alla sequenza assegnata. L'equivalenza farmacocinetica tra i due trattamenti è stata valutata usando i margini di equivalenza standard 80-125%.</p> <p>Dallo studio emerge l'equivalenza tra i tre bracci e la buona tollerabilità dell'SB4 che ha mostrato un profilo di immunogenicità più basso e un profilo di sicurezza simile se paragonato con il prodotto di riferimento.</p> <p>Lo studio di fase III randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli ha valutato l'efficacia e la sicurezza di SB4 verso Enbrel® in 596 pazienti con artrite reumatoide attiva in aggiunta alla terapia con metotressato (Emery P et al. 2017).</p> <p>I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1 a ricevere 50 mg di SB4 o di Enbrel®. I due farmaci sono stati auto-somministrati dai pazienti una volta alla settimana per un massimo di 52 settimane per via sottocutanea. In aggiunta tutti i pazienti prendevano anche metotressato (10-25 mg / settimana) e acido folico (5-10 mg / settimana).</p> <p>L'end-point primario è rappresentato dalla percentuale di risposta all'American College of Rheumatology 20% (ACR20) a 24 settimane. Lo studio riporta che ACR20 a 24 settimane è stato del 78% per il gruppo SB4 (299 pazienti) e dell'80% per il gruppo di Enbrel® (297 pazienti). Altri endpoint di efficacia sono rappresentati da ACR50 e ACR70. Lo studio dimostra che la percentuale di risposta ACR50 e ACR20 a 24 settimane sono equivalenti tra SB4 ed Enbrel®.</p> <p>Dai risultati emerge l'equivalenza terapeutica tra SB4 e Enbrel® sia in termini di efficacia che in termini di sicurezza. SB4 è stato ben tollerato mostrando un profilo di immunogenicità più basso rispetto a Enbrel®.</p>
---------------------------------	---

	<p>È in corso di studio un altro biosimilare dell'etanercept, il GP2015, per il quale è stata dimostrata la bioequivalenza rispetto all'originator essendo simile la loro farmacocinetica ("bioequivalence study" and "delivery study"). Anche il profilo di sicurezza si è dimostrato in linea con i precedenti report dell'etanercept originator (von Richter O et al. 2016).</p>		
<p>Equivalenza basata sul trial registrativo</p>	<p>Confronto SB4+MTX vs Enbrel+MTX in pazienti con artrite reumatoide attiva (EPAR . Materiale clinico: 1 trial (596 pazienti) End-point = ACR50 a 24 settimane *</p> <p>RD = 3,84% (IC95%: da -3,9% a +11,6%) Margini di equivalenza post hoc (riferiti all'end-point sopra citato): ±11,6%</p>	<p>Equivalenza "total evidence" (calcolata tramite metanalisi a rete**):</p>	<p>Materiale clinico: (a) Enbrel + MTX vs standard-of-care: 4 trial (407 pazienti); (b) SB4 + MTX vs Enbrel + MTX (596 pazienti). Totale pazienti: 1003 (Hazlewood GS et al. 2016 e NICE 2014). End-point = ACR50 a 24 settimane</p> <p>RD = 3,8% (IC95%: da -4,3% a +11,8%) Margini di equivalenza post hoc (riferiti all'end-point sopra citato): ±11,8%</p>
			
<p>*Nel trial registrativo l'end-point principale era l'ACR20.</p> <p>**Descrizione del metodo: vedi Messori A, Trippoli S, Marinai C. Network meta-analysis as a tool for improving the effectiveness assessment of biosimilars based on both direct and indirect evidence: application to infliximab in rheumatoid arthritis. Eur J Clin Pharmacol DOI 10.1007/s00228-016-2177-z, published 14 December 2016 available at http://www.osservatorioinnovazione.net/papers/ejcp2016.pdf.</p>			

Prezzo ex-factory (euro)	Enbrel SC 50 mg/ml: 921,02 Benepali SC 50 mg/ml: 629,00
Data di redazione della scheda	7 Gennaio 2017
Estensore della scheda	Dr.ssa Erminia Caccese

BIBLIOGRAFIA

- Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaitė A, Tseluyko V, Zhdan VM, Stasiuk B, Milasiene R, Barrera Rodriguez AA, Cheong SY, Ghil J. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):51-57. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207588. Epub 2015 Jul 6.
- EPAR, Benepali. EMA (European Medicines Agency). Assessment report: Benepali (EMA/CHMP/819219/2015), published 19 November 2015, available at URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004007/WC500200380.pdf
- Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016 Apr 21;353:i1777.
- Lee YJ, Shin D, Kim Y, Kang J, Gauliard A, Fuhr R. A randomized phase I pharmacokinetic study comparing SB4 and etanercept reference product (Enbrel®) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Jul;82(1):64-73. doi: 10.1111/bcp.12929. Epub 2016 May 2.
- NICE Clinical Guidelines, No. 92 (2010) National Clinical Guideline 442 Centre—Acute and Chronic Conditions (UK). London: Royal College of Physicians (UK). Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116530/>. Accessed 14 Aug 2014.
- von Richter O, Skerjanec A, Afonso M, Sanguino Heinrich S, Poetzel J, Woehling H, Velinova M, Koch A, Kollins D, Macke L, Wuerth G. GP2015, a proposed etanercept biosimilar: Pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its autoinjector device with prefilled syringes. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Oct 27. doi: 10.1111/bcp.13170.