

# Etanercept biosimilar (Benepali®)

Benepali® jer 50 mg c/4

PVL: 676,29 €

Laboratorio: Biogen

**Solicitado por:** CFyT

**Fecha solicitud:**

**Para:** Biosimilar de etanercept con las mismas indicaciones autorizadas que etanercept original (Enbrel®) en pacientes adultos.

**Resolución de la CFyT:**

**Fecha presentación:** 08/11/16

- ☒ Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- ☐ Uso restringido (ver comentario)
- ☐ Se desestima para su uso en el HURH
- ☐ A valorar por Director Gerente

**Comentario:** Teniendo en cuenta su autorización como biosimilar, la robustez de los datos de eficacia y seguridad y su menor coste, se considera la especialidad de etanercept de elección para el inicio de nuevos tratamientos y que se debe fomentar su uso entre los prescriptores de etanercept.

## GENERALIDADES

Etanercept es un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). A diferencia de otros fármacos de este grupo terapéutico, que son anticuerpos monoclonales, etanercept es una proteína de fusión del dominio soluble del receptor p75 del TNF unido al dominio Fc de la IgG humana.

Recientemente se ha comercializado en Europa, Benepali®, la primera especialidad biosimilar de etanercept. Las indicaciones terapéuticas autorizadas en ficha técnica son las mismas que las de Enbrel®, especialidad original de etanercept, excepto que carece de las indicaciones pediátricas, ya que el laboratorio sólo ha solicitado la comercialización de la presentación de 50 mg y está indicado sólo para utilizar en adultos.

La Agencia Europea del Medicamento ha considerado que ambas marcas comerciales de etanercept son biosimilares tras un extenso programa de comparabilidad, que incluye tanto caracterización, como datos clínicos y preclínicos. En un estudio de caracterización se ha comprobado la similitud de las moléculas de etanercept de Benepali® y Enbrel® de tres mercados diferentes (Unión Europea, Estados Unidos y Corea del Sur) tras comparar distintos lotes del principio activo y producto acabado. Se han evaluado las estructuras primaria, secundaria y terciaria, nivel de glicosilación, modificaciones post-translacionales y actividades biológicas. Se han realizado además estudios de farmacodinamia in vitro de unión a distintos receptores y ensayos in vivo en modelos animales.

En Estados Unidos, la FDA ha aprobado recientemente una especialidad biosimilar de etanercept del laboratorio Sandoz, actualmente en fase de evaluación por la EMA, así que es previsible que aparezcan próximamente en el mercado europeo nuevas especialidades biosimilares de etanercept.

Etanercept se utiliza básicamente en indicaciones de reumatología y dermatología. En 2015, en el hospital Río Hortega, el coste total de terapias biológicas en estas dos especialidades fue de ----- €, y etanercept supuso el -----% del total del coste en dermatología y el ---% del total en reumatología. El uso de etanercept en 2016 ha disminuido respecto al año anterior en ambas especialidades, con una disminución en DDDs del ---% en dermatología y del ---% en reumatología debido al incremento del uso de otros principios activos.

## ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Enbrel® jeringa 50 mg.

## ENSAYOS CLINICOS

### **Eficacia**

Dentro del apartado clínico de demostración de la biosimilitud con Enbrel®, se han presentado a la EMA dos ensayos comparativos frente a esa especialidad: un ensayo de fase I de farmacocinética de dosis única en voluntarios sanos y un ensayo clínico en fase III de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes con artritis reumatoide. De acuerdo a los procedimientos regulatorios de la EMA, una vez que se ha demostrado la equivalencia terapéutica al fármaco original en una indicación, se puede extrapolar la autorización de uso

a otras indicaciones autorizadas para la molécula original, sin necesidad de realizar más ensayos clínicos. La EMA basa la extrapolación en el ejercicio de comparabilidad y en una adecuada justificación científica. En caso de detectar alguna diferencia, se deben aportar datos que justifiquen la extrapolación.

En el ensayo de fase I se demuestra la equivalencia farmacocinética de etanercept en tres comparaciones distintas: Benepali® vs Enbrel® europeo, Benepali® vs Enbrel® americano y Enbrel® europeo vs americano. Es un ensayo cruzado, aleatorizado, simple ciego, de dosis única y se incluyen a 46 sujetos sanos en cada una de las comparaciones. Se administraron dos dosis únicas de ambos tipos de etanercept de 50 mg separadas por un periodo de lavado de 28 días. Se calculan los parámetros farmacocinéticos y se define equivalencia farmacocinética si el intervalo de confianza del 90% del ratio de las medias de AUC y Cmax está comprendido entre el 80 y 125%. No se observan diferencias en los distintos parámetros farmacocinéticos y en todos los casos, el intervalo de confianza estuvo dentro de los límites predefinidos. Para la comparación de Benepali® vs Enbrel® europeo, el ratio para AUCinf fue del 99,04% (IC90%: 94,71-103,58%), para AUClast del 98,62% (94,17-103,28%) y para Cmax del 103,71% (98,46-109,25%).

En el ensayo clínico de eficacia y seguridad a largo plazo se aleatorizan a 498 pacientes con artritis reumatoide moderada-grave a pesar usar metotrexato, al tratamiento con Benepali® o Enbrel® en proporción 1:1 durante 52 semanas. El diseño es paralelo, aleatorizado, doble ciego y la variable principal es la proporción de pacientes con respuesta ACR20 en la semana 24. Se consideran tratamientos equivalentes si el IC95% de la diferencia de ACR20 está dentro de un margen de equivalencia de  $\pm 15\%$  en el análisis de eficacia por protocolo (PP), un análisis más restrictivo para demostrar equivalencia que por intención de tratar (ITT).

De los pacientes aleatorizados, el 5,4% del grupo Benepali® y el 7,6% del grupo Enbrel® se retiran del estudio, principalmente por efectos adversos (2,7% y 4,7% en ambos grupos respectivamente). Se demuestra la equivalencia, con un porcentaje de pacientes con ACR20 en la semana 24 del 78,1% con Benepali® frente al 80,3% con Enbrel® (diferencia del -2,22%, IC95%: -9,41% a 4,98%). En el análisis por ITT, que incluye a todos los pacientes aleatorizados, la respuesta fue del 73,8% con Benepali® y del 71,7% con Enbrel®. Para explorar la robustez de los resultados, se hace un análisis de sensibilidad incluyendo también a la población por ITT, con distinto grado de respuesta (ACR20, ACR50 y ACR70) y en los periodos de 24 y 52 semanas. En la tabla siguiente se presentan estos datos. En todos los casos se cumplen los criterios de equivalencia, excepto para el análisis PP del ACR70 a las 52 semanas, con el margen superior del IC ligeramente superior al 15%, y una diferencia del 7,02% numéricamente favorable a Benepali® (IC95%: -1,69% a 15,74%). La EMA no considera clínicamente relevante esta pequeña diferencia en la magnitud de la respuesta.

			Benepali	Enbrel	Diferencia (IC95%)
Sem 24	ACR20	PP	78,1	80,3	-2,22 (-9,41, 4,98)
		ITT	73,8	71,7	1,92 (-5,24, 9,07)
	ACR50	PP	46,6	42,3	4,79 (-3,92, 13,49)
		ITT	42,8	39,1	3,84 (-3,91, 11,60)
	ACR70	PP	25,5	22,6	3,02 (-4,47, 10,51)
		ITT	23,1	19,9	3,25 (-3,20, 9,70)
Sem 52	ACR20	PP	80,8	81,5	0,7%
		ITT	70,2	65,7	4,48 (-2,90, 11,87)
	ACR50	PP	58,5	53,2	4,50 (-4,67, 13,67)
		ITT	47,8	42,1	5,48 (-2,32, 13,29)
	ACR70	PP	37,5	31,0	7,02 (-1,69, 15,74)
		ITT	30,4	24,6	5,90 (-1,12, 12,93)

## Inmunogenicidad

La formación de anticuerpos frente a fármacos, especialmente neutralizantes, es motivo de preocupación con la terapia con anti-TNFs, particularmente con infliximab y adalimumab. El riesgo de desarrollar anticuerpos es diferente con cada tipo de anti-TNF, máximo con infliximab (un anticuerpo quimérico) y mínimo con etanercept (una proteína de fusión del receptor). Estudios con Enbrel® han detectado anticuerpos frente al fármaco con una frecuencia que varía entre el 0% y el 18%, pero en éstos no se han detectado anticuerpos neutralizantes, ni la asociación a niveles valle bajos, mala respuesta o efectos adversos. Esta alta variabilidad puede deberse a problemas metodológicos con las técnicas de detección de anticuerpos frente a etanercept.

En los dos ensayos clínicos previos de registro, se evalúa la formación de anticuerpos frente a etanercept

como variable secundaria. En el ensayo de farmacocinética no se detectaron anticuerpos en el grupo de Benepali®, se detectaron 7 casos en el grupo de Enbrel® europeo, uno de ellos neutralizante, y 10 casos en el grupo de Enbrel® americano, ninguno neutralizante.

En el ensayo en fase III, el porcentaje de anticuerpos anti-fármaco a las 24 semanas fue del 0,7% (2/299 pacientes) en el grupo de Benepali® y del 13,2% (39/296 pacientes) en el grupo de Enbrel®, uno de ellos neutralizante. A las 52 semanas, el porcentaje fue del 1% con Benepali y del 13,2% con Enbrel®. De acuerdo con el informe de la EMA, esta diferencia podría ser debida a un sesgo en el ensayo de detección de anticuerpos por lo que se hace un nuevo análisis. En éste se excluyen los datos de las semanas 4 y 8, con lo que el porcentaje de anticuerpos con Benepali y con Enbrel® es de un 0% y un 0,7% en la semana 24 y de un 0,3% y un 0,7% en la semana 52 respectivamente, sin diferencias significativas entre ambos.

## Seguridad

El perfil de seguridad se basa en los datos de los 596 pacientes incluidos en el ensayo clínico pivotal de artritis reumatoide, 299 pacientes tratados con Benepali® y 297 con Enbrel durante 52 semanas. El porcentaje de pacientes con efectos adversos durante el tratamiento fue del 58,5% con Benepali® y del 60,3% con Enbrel®, la mayoría leves moderados, y de acuerdo al investigador, estuvieron relacionados con la medicación el 29,4% con Benepali® y el 36,7% con Enbrel®. Los efectos adversos que motivaron la discontinuación del tratamiento fueron 7 casos de artritis reumatoide (2 casos con Benepali® y 5 con Enbrel®, uno caso en cada grupo relacionado con el tratamiento según el investigador) y 5 casos de eritema en el lugar de inyección (1 caso con Benepali® y 4 casos con Enbrel®, todos relacionados con el tratamiento).

Los efectos adversos considerados relacionados con el tratamiento más frecuentes en los grupo de Benepali® y Enbrel® fueron respectivamente: incremento de ALT (4,0% vs 3,7%), eritema en lugar de inyección (2% vs 11,1%), infección del tracto respiratorio superior (2,0% vs 1,3%), artritis reumatoide (2,0% vs 0,3%), incremento de AST (1,3% vs 2,0%), eritema (0,7% vs 2,0%), rash en lugar de inyección (0,7% vs 2,0%) y reacción en lugar de inyección (0,3% vs 2,7%). Hubo 3 efectos adversos graves en el grupo de Benepali® y 7 en el grupo de Enbrel®. Se notificaron 4 casos de malignidad en el grupo de Benepali® y 1 en el grupo de Enbrel®.

## Coste

El uso de la terapia biológica con anti-TNFs está en continuo crecimiento, su coste es elevado y supone un importante porcentaje del consumo farmacológico del hospital, por lo que la introducción de biosimilares puede suponer un importante descenso en el coste de esta terapia. En 2015 el consumo de todos los anti-TNF en el HURH fue de ----- €, con un incremento del 6,8% en los dos primeros cuatrimestres de este año. El consumo de etanercept en 2015 fue de ----- € (un ----% del coste total de anti-TNFs en dermatología y el ----% del total en reumatología). En el último año se ha utilizado en -- pacientes en reumatología y en -- pacientes en dermatología. Actualmente continua habiendo -- pacientes con tratamiento activo en reumatología, pero se ha observado una disminución del --% en dermatología, con sólo -- pacientes activos.

En la tabla siguiente se indica el coste del tratamiento anual con etanercept, de acuerdo al precio neto de ambos fármacos y considerando la media del tratamiento a tres años. Sobre este coste, el proveedor de Enbrel® ha ofertado un descuento del -----, que habría que añadir a la diferencia. El proveedor de Benepali® no ha presentado aún ninguna oferta formal.

	Coste tto anual	Diferencia		Extrapolación consumo anual*	Diferencia
Benepali®	----- €	Absoluta	Relativa	-----	
Enbrel®	----- €	----- €	--%	-----	-----

\* de acuerdo a datos de consumo anuales de sólo la presentación de 50 mg.

En la tabla siguiente se presenta el coste del tratamiento anual de etanercept biosimilar frente a otros anti-TNFs. El coste sería entre 3.900 y 6.800 € superior al de infliximab biosimilar a las dosis de 3 y 5 mg/kg IV respectivamente y entre 1.099 € y 3.330 € inferior a otras alternativas subcutáneas.

Opciones en artritis	Dosis (70Kg)	Coste anual (tto. a 3 años)	Diferencia	
			Absoluta	%
Infliximab (biosimilar)	3 mg/Kg	-----	-----	---%
	5 mg/Kg	-----	-----	---%
Infliximab (Remicade®)	3 mg/Kg	-----	-----	---%
	5 mg/Kg	-----	-----	-%
Etanercept (biosimilar)	50 mg /sem	-----	--	--
Golimumab	50 mg/mes	-----	-----	--%
Abatacept SC	125 mg/sem	-----	-----	--%
Etanercept (Enbrel®)	50 mg /sem	-----	-----	--%
Tocilizumab SC	162 mg/sem	-----	-----	--%
Adalimumab	40 mg/ 2 sem	-----	-----	--%

## CONCLUSIONES

- Etanercept es el segundo anti-TNF autorizado como biosimilar después del infliximab, y ha demostrado una eficacia y seguridad equivalente a Enbrel® en un ensayo clínico en pacientes adultos con artritis reumatoide. La EMA ha extrapolado el resto de las indicaciones terapéuticas de Enbrel® al considerar ambos productos biosimilares tras un exhaustivo ejercicio de comparabilidad.
- En el ensayo clínico el porcentaje de pacientes que se retiran del ensayo por efectos adversos es numéricamente superior con Enbrel® que con Benepali® y se observan diferencias en cuanto a una menor proporción de eritema en lugar de inyección en el grupo de Benepali® (2% vs 11,1%). No obstante, la EMA no lo considera clínicamente relevante en cuanto a su comparabilidad. La menor proporción de pacientes con anticuerpos antifármaco observada con Benepali® (0,7% vs 13,2%) se interpreta como un sesgo en el ensayo de detección de anticuerpos.
- El coste de Benepali® es un 20% inferior al coste de etanercept. El uso de etanercept biosimilar en lugar de Enbrel® supondría un importante ahorro económico, de hasta ----- € anuales en caso de que se utilizara en todos los pacientes.
- Se ha detectado una disminución del uso de etanercept en relación a otras alternativas terapéuticas. Se debería fomentar el incremento de uso de los nuevos biosimilares, de mayor eficiencia y con datos más robustos de eficacia y seguridad frente a las nuevas alternativas terapéuticas.

## REFERENCIAS

1. Fichas técnicas de Benepali® y Enbrel®.
2. Informe EPAR En: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004007/WC500200380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004007/WC500200380.pdf)
3. 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.
4. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaite A, Tseluyko V, Zhdan VM, Stasiuk B, Milasieni R, Barrera Rodríguez 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. 2015 Jul 6. pii:annrheumdis-2015-207588. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207588. [Epub ahead of print]
5. Bendtzen K et al, Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Induction of antibodies, autoantibodies, and autoimmune diseases. En Uptodate (last updated: Aug 04, 2015)
6. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. Ann Rheum Dis. 2013 Feb;72(2):165-78.
7. Shah CA. 'Lower anti-drug antibodies with etanercept biosimilar: can Ctrough explain the differences?'. Ann Rheum Dis. 2016 Sep;75(9):e60.