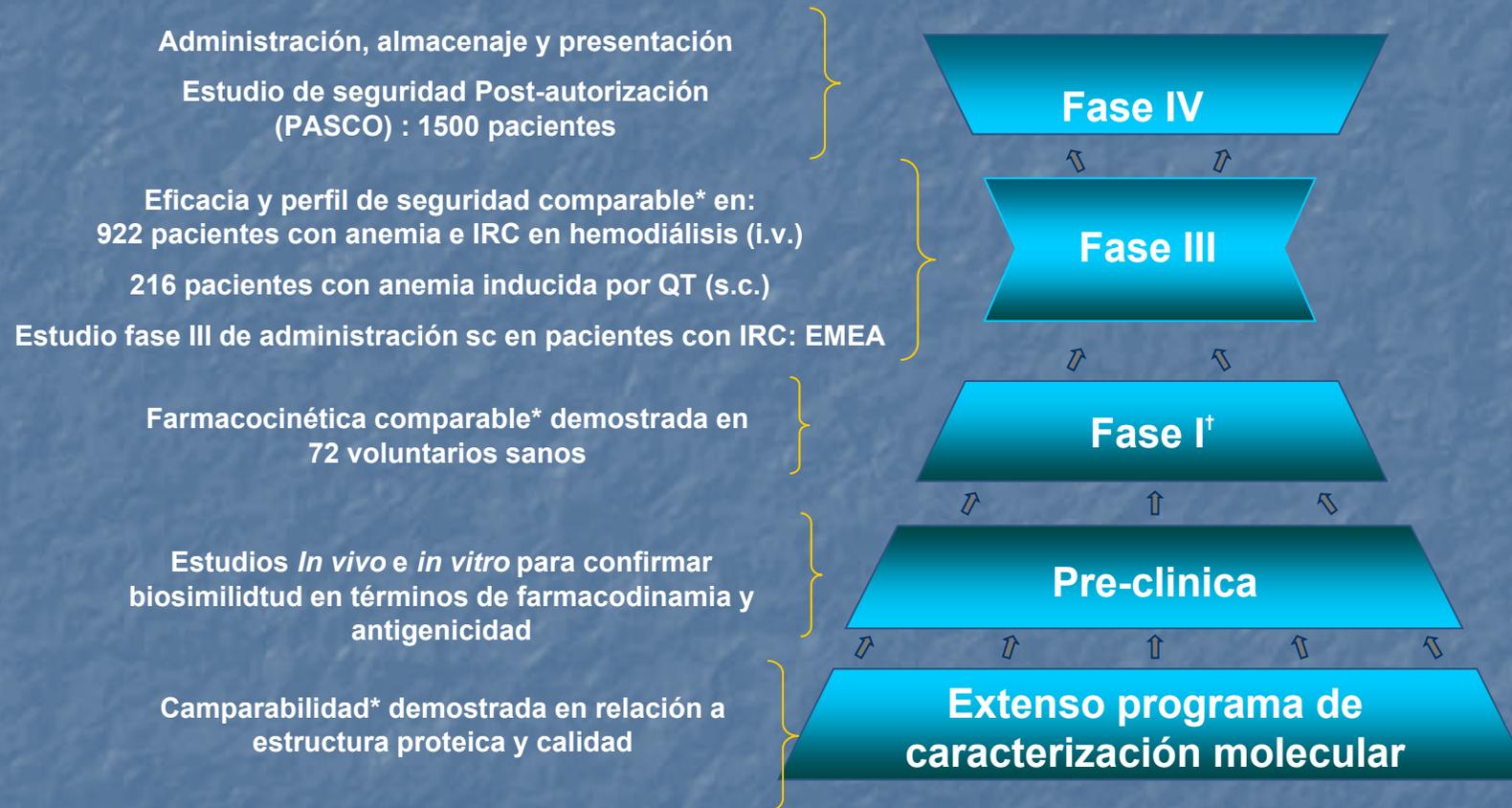


# Factores a considerar en la evaluación de fármacos biosimilares en la farmacia hospitalaria

Prof. Alfredo Carrato Mena  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Ramón y Cajal

- Epoetina zeta
- Eficacia y seguridad, a corto y largo plazo

# Epoetina zeta: programa de desarrollo clínico



\*Epoetina zeta comparada con epoetina alfa; <sup>†</sup>Estudios en fase II no son requeridos

IRC: Insuficiencia renal crónica; i.v.: intravenosa; s.c.: subcutánea

EMEA. *European Public Assessment Report: Retacri®* 2008. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu). Kirkov V *et al. Arzneimittelforschung* 2008;58:215-9. Kirkov V *et al. Arzneimittelforschung* 2008;58:220-4. Krivoshev S *et al. Curr Med Res Opin* 2008;24:1407-15. Tzekova V *et al. Curr Med Res Opin* 2009; in press. Wizemann V *et al. Curr Med Res Opin* 2008;24:625-37 [erratum in *Curr Med Res Opin* 2008;24:3007]. Baldamus C *et al. Adv Ther* 2008;25:1215-28. Tzekova *et al. Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1689-97

# Estudios en fase I: Conclusiones

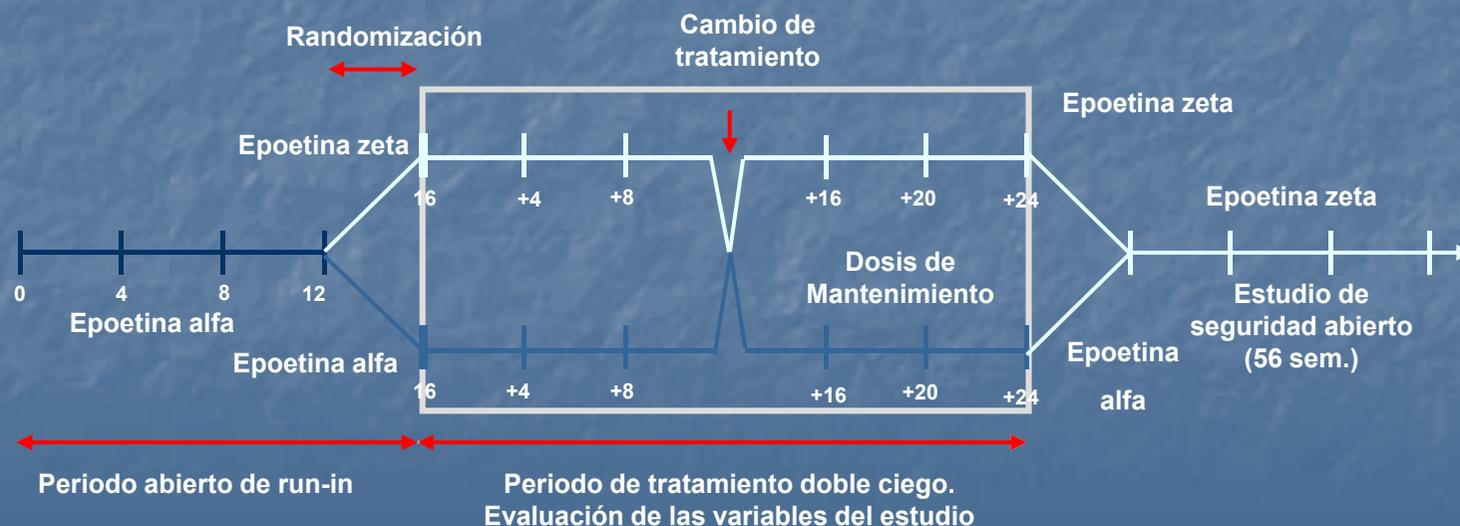
- Basado en las concentraciones de epoetina en suero se describieron perfiles farmacocinéticos semejantes, es decir bioequivalentes, para epoetina zeta y epoetina alfa en
  - La administración i.v.
  - La administración s.c.

i.v., intravenosa; s.c., subcutánea.

Kirkov V *et al.* *Arzneimittelforschung*. 2008;58:215-9. Kirkov V *et al.* *Arzneimittelforschung*. 2008;58:220-4.

# Epoetina zeta en anemia asociada a IRC: Estudio de mantenimiento

- Diseño: Estudio en fase III de 24 semanas, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado y cruzado.
- Participantes: 313 pacientes con IRC en hemodiálisis
- Objetivo: Demostrar la equivalencia terapéutica, la seguridad y la tolerabilidad de epoetina zeta comparada con epoetina alfa en el mantenimiento de las concentraciones de Hb
- Estudio de seguimiento a largo plazo: 232/313 pacientes continuaron el tratamiento con epoetina zeta 56 semanas o más.

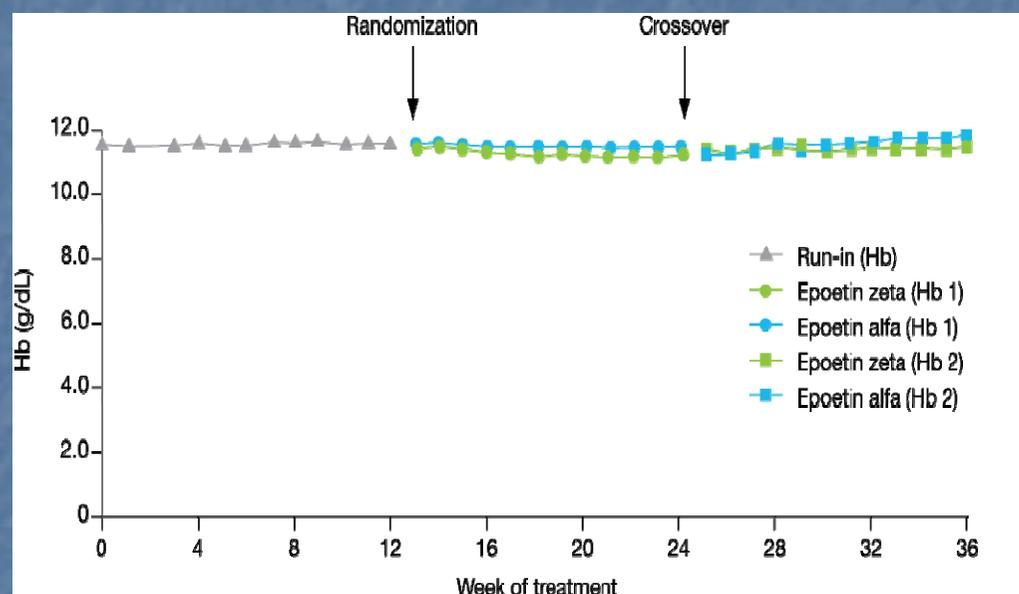


IRC: Insuficiencia renal crónica. Hb: hemoglobina.

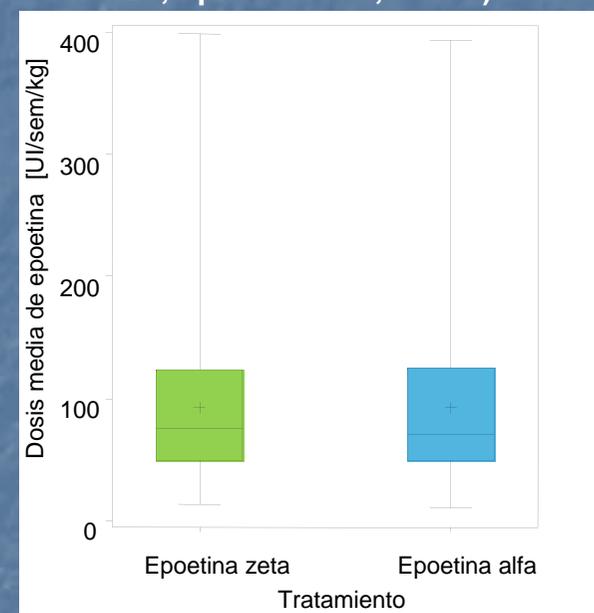
Wizemann V *et al.* *Curr Med Res Opin* 2008;24:625-37 [erratum in *Curr Med Res Opin* 2008;24:3007].  
Baldamus C *et al.* *Adv Ther* 2008;25:1215-28.

# Estudio de mantenimiento: Variables principales

Nivel medio de Hb durante el periodo de run-in y de tratamiento doble-ciego (Población por protocolo; epoetina zeta, n=121; epoetina alfa, n=118)



Dosis semanal media de epoetina durante el periodo de tratamiento doble ciego (Población por protocolo; epoetina zeta, n=121; epoetina alfa, n=118)



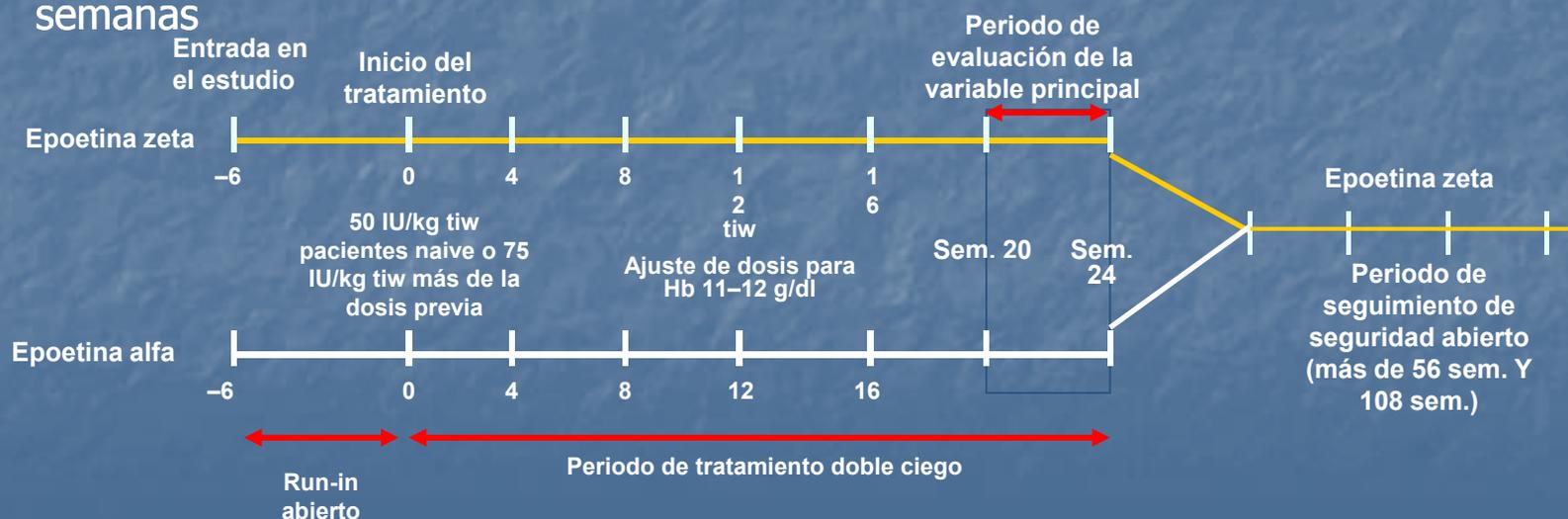
- **Epoetina zeta es equivalente a epoetina alfa en:**
  - Nivel medio de Hb alcanzado (11.35 vs 11.54 g/dl; 95% CI: 0.09 a 0.28 g/dl)
  - Dosis medias requeridas para mantener el nivel de Hb (92.68 vs 92.58 IU/kg/sem; 95% CI: - 4.67 a 4.29 IU/kg/sem)

Hb: Hemoglobina.

Wizemann V *et al. Curr Med Res Opin* 2008;24:625-37 [erratum in *Curr Med Res Opin* 2008;24:3007]. Reproduced from Wizemann *et al* (2008), with permission from Informa Healthcare.

# Epoetina z en anemia asociada a IRC : Estudio de corrección

- Diseño: Estudio en fase III de 24 semanas, multicéntrico, randomizado, controlado y doble ciego.
- Participantes: 609 pacientes con IRC en hemodiálisis y con anemia renal (Hb <9 g/dl), con o sin tratamiento previo con epoetina
- Objetivos: Demostrar equivalencia terapéutica, seguridad y tolerabilidad de epoetina zeta comparada con epoetina alfa en la corrección de las concentraciones de Hb
- Estudio de seguimiento a largo plazo: 513/609 pacientes continuaron en tratamiento con epoetina zeta hasta 56 semanas o más (Subgrupo de pacientes búlgaros más de 108 semanas)

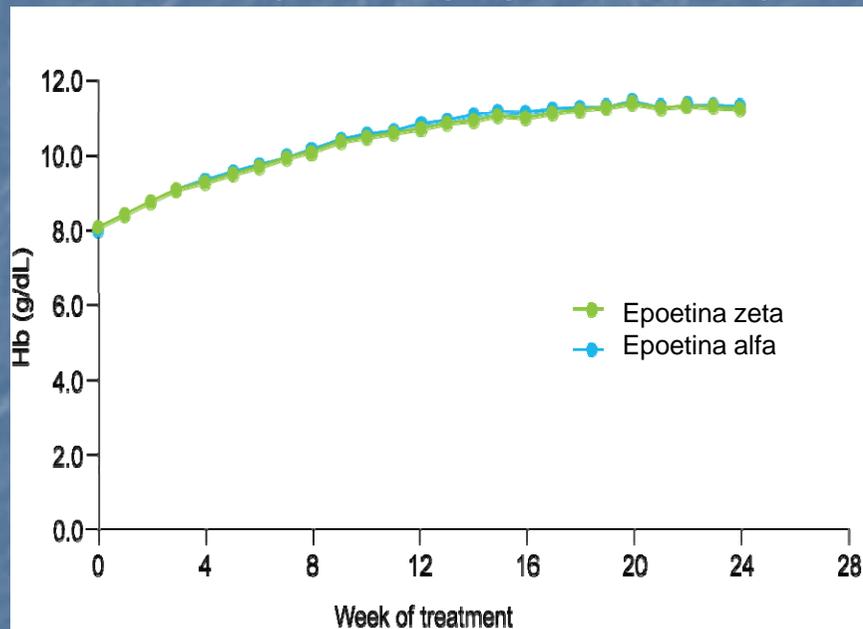


Hb, hemoglobina; tiw, three times weekly.

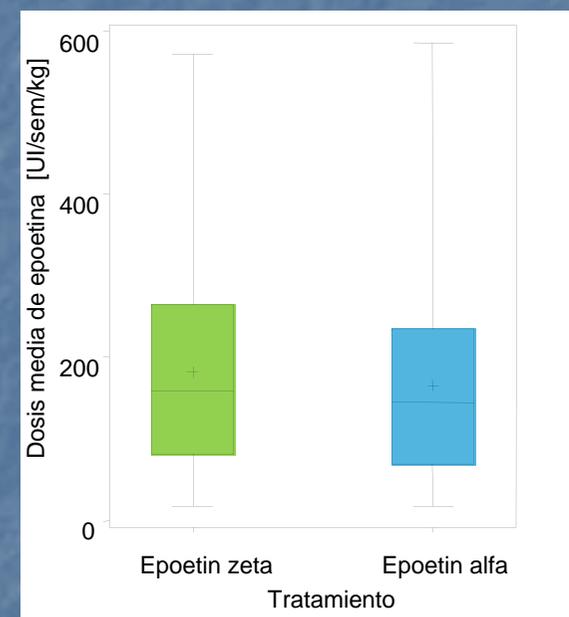
Krivoshiev S et al. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1407-15. Baldamus C et al. *Adv Ther* 2008;25:1215-28.

# Estudio de corrección: Variables principales

Niveles medios de Hb  
(Población por protocolo, n=541)



Dosis semanal media  
(Población por protocolo, n=541)



- Epoetin zeta es equivalente a epoetin alfa en:
  - Dosis semanal media durante las 4 últimas semanas de tratamiento (182.20 vs 166.14 UI/kg/sem; 95% CI: -3.21 to 35.34 UI/kg/sem)
  - Niveles de Hb medios durante las 4 últimas semanas de tratamiento (11.61 vs 11.63 g/dl; 95% CI: -0.25 to 0.20 g/dl)

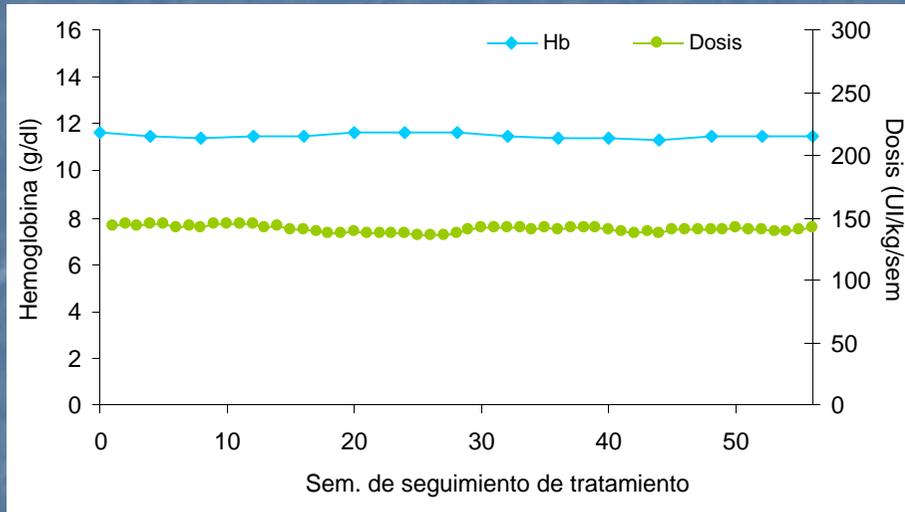
Hb, Hemoglobina.

Krivoshiev S *et al.* *Curr Med Res Opin* 2008;24:1407-15. Reproduced from Krivoshiev *et al* (2008), with permission from Informa Healthcare.

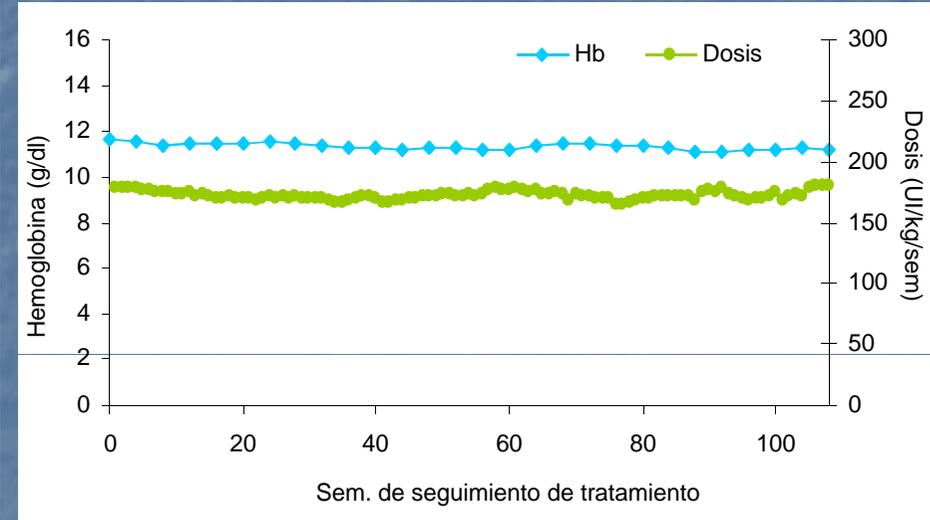
# Estudio de seguridad a largo plazo: Variables de eficacia

Niveles medios de Hb y dosis durante (A) Semanas 0–56 (n=745) y (B) Semanas 0–108 (n=164) de tratamiento de seguimiento administración I.V. epoetin zeta

(A) Todos los pacientes



(B) Pacientes Búlgaros



- Previamente los pacientes habían recibido 24 semanas de tratamiento con epoetina alfa o zeta como parte de los estudios de mantenimiento o de corrección.
- Las concentraciones medias de Hb permanecieron estables durante el periodo de tratamiento 0–56 semanas (11.3–11.6 g/dl) o 0–108 semanas (11.1–11.6 g/dl)

Hb: Hemoglobina

Baldamus C *et al.* *Adv Ther* 2008;25:1215-28. Reproduced with permission from Springer.

# Estudios fase III en IRC: Variables de seguridad

- Ningún paciente desarrolló anticuerpos antieritropoyetina
- Estudio de mantenimiento:
  - Los AAs más comúnmente notificados fueron infecciones e infestaciones ( 26.5% de los pacientes recibiendo epoetina zeta y 23.6% recibiendo epoetin alfa)
- Estudio de corrección:
  - Los AAs más comúnmente notificados fueron infecciones e infestaciones (12.5% y 12.8% de los pacientes tratados con epoetina zeta y epoetina alfa, respectivamente) y desórdenes vasculares (8.5% y 8.9%, respectivamente)
- Estudio de seguimiento a largo plazo:
  - Los AAs más comúnmente notificados fueron infecciones e infestaciones (34.1%); daños y complicaciones del procedimiento (25.8%); y desórdenes de tipo gastrointestinal (21.9%)

AAs:, Acontecimiento Adversos

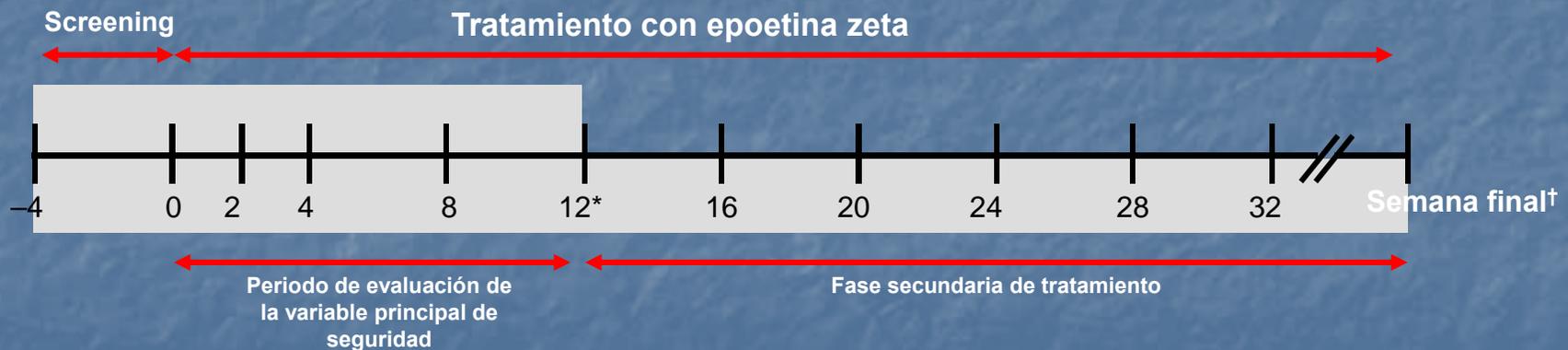
Krivoshiev S *et al. Curr Med Res Opin* 2008;24:1407-15. Wizemann V *et al. Curr Med Res Opin* 2008;24:625-37 [erratum in *Curr Med Res Opin* 2008;24:3007]. Baldamus C *et al. Adv Ther* 2008;25:1215-28.

# Estudios fase III en IRC: Resumen

- Epoetina zeta administrada i.v. es terapéuticamente equivalente a epoetina alfa en la corrección de los niveles bajos de Hb en pacientes con IRC en hemodiálisis
- Epoetina zeta y epoetina alfa fueron bien toleradas y mostraron un perfil de seguridad similar
- Epoetina zeta es efectiva en el mantenimiento de niveles Hb estabilizados dentro de un rango deseable en el tratamiento a largo plazo de pacientes sometidos a hemodiálisis
- Epoetina zeta mostró buena tolerabilidad global a largo plazo.
- Ningún paciente desarrolló anticuerpos antieritropoyetina (ni neutralizantes ni no-neutralizantes) durante el tratamiento con epoetina zeta. No se produjo ningún caso de Aplasia Pura de Células Rojas (APCR)

# Anemia inducida por quimioterapia: Estudio en Oncología

- Diseño: Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, abierto, no controlado
- Participantes: 216 pacientes con tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y anemia inducida por quimioterapia (QT)
- Objetivos: evaluar la incidencia de eventos tromboembólicos clínicamente significativos durante el tratamiento con epoetina zeta. Evaluación de la seguridad, tolerabilidad y eficacia del tratamiento.



\*Visita final en pacientes tras 8 sem. de quimioterapia, variable principal; †Visita final de la fase de tratamiento secundaria 4 semanas después del fin de la quimioterapia. Tzekova V *et al. Curr Med Res Opin* 2009; in press.

# Estudio en oncología: Variable principal de seguridad

- Incidencia de eventos tromboembólicos clínicamente significativos<sup>1</sup>
  - Población por intención de tratar (ITT) - 216 pacientes
  - 4.2% (9/216) en las 12 semanas de tratamiento<sup>1</sup> (95% CI: 2.6, 8.9%), similar a la incidencia notificada en estudios con otros AEE<sup>2</sup>

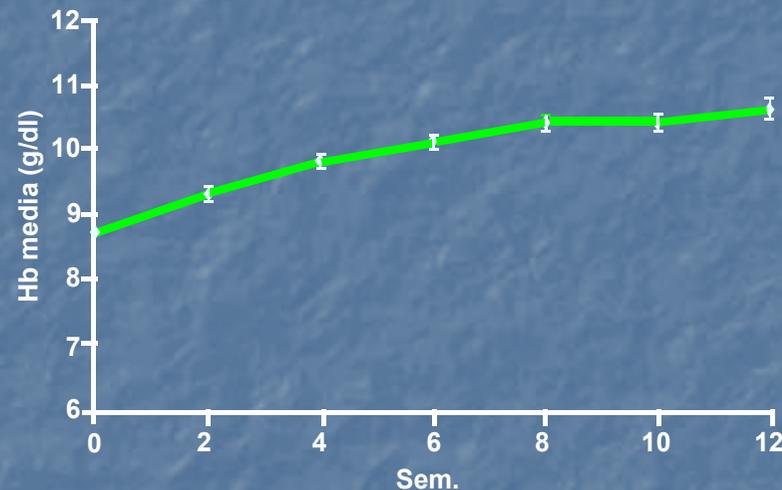
Término MedDRA	Número de pacientes (9/216)
Acontecimiento adverso	
Oclusión superior de la vena cava	1
Accidente isquémico transitorio	1
Tromboflebitis	1
Acontecimiento adverso grave	
Fallo cardiaco	1
Fallo cardiaco agudo	1
Fallo cardiopulmonar	2
Trombosis venosa profunda	2

AEE: Agentes estimulantes de la eritropoyesis,; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

<sup>1</sup>Tzekova V *et al. Curr Med Res Opin* 2009; in press.; <sup>2</sup>Bohlius *et al. J Natl Cancer Inst* 2006;98:708-14

# Estudio en oncología: Variable de eficacia

Niveles de Hb en pacientes con cáncer y anemia inducida por quimioterapia tratados con epoetina zeta (s.c.) (n=216)\*



- Un incremento continuo altamente significativo en el incremento de los valores medios de Hb es observado entre la semana basal y la semana 12 (1,8g/dl  $p < 0,001$ )<sup>1</sup>. Este incremento es comparable con el que se observa en estudios similares con epoetina alfa<sup>1-2</sup>

\*Análisis por intención de tratar. Data missing procesados según LOCF. Las barras de error representan el error estándar de la media. Hb, hemoglobina.

<sup>1</sup>Tzekova V et al. *Curr Med Res Opin* 2009; in press. <sup>2</sup>Gabrilove JL et al. *J Clin Oncol* 2001;19:2875-82. <sup>3</sup>Littlewood TJ et al. *J Clin Oncol* 2001;19:2865-74. <sup>4</sup>Dammacco F et al. *Br J Haematol* 2001;113:172-9

# Estudio en oncología: Resumen

- Epoetina zeta, administrada s.c., es bien tolerada y controla eficazmente los valores de hemoglobina en pacientes con anemia y cáncer recibiendo quimioterapia<sup>1</sup>
- Se notificaron eventos tromboembólicos clínicamente significativos en el 4,2% de los pacientes con anemia inducida por quimioterapia, siendo comparable con los datos obtenidos de otro estudio realizados con otros AEEs<sup>2</sup>
- La mayoría de los pacientes (81%) no requirieron transfusiones sanguíneas mientras recibían tratamiento con epoetina zeta.
- El 70.8% del total de los pacientes alcanzaron un incremento significativo de los niveles de Hb  $\geq 2,0$  g/dl en las 8 semanas de tratamiento
- Los pacientes experimentaron una mejora sustancial en su habilidad para desarrollar actividades diarias y en su calidad de vida global

# Confirmación de la eficacia

<b>Cuestiones a tener en cuenta</b>	
■ Ensayos clínicos de calidad (diseño, variables, población, tamaño de muestra)	√
■ Resultados equivalentes al producto de referencia	√
■ Actividad específica equivalente al producto de referencia	√
■ Dosis y esquema equivalente al producto de referencia	√
■ Información adicional sobre eficacia	√

# Confirmación de la seguridad

<b>Cuestiones a tener en cuenta</b>	
■ Evaluado perfil de seguridad	✓
■ Perfil de seguridad equivalente al del producto de referencia	✓



***"The only source of knowledge  
is experience"*** Albert Einstein