

# **Développement clinique de Binocrit®**

## **EPO Biosimilaire**

# **Binocrit®**, Une nouvelle Epo $\alpha$

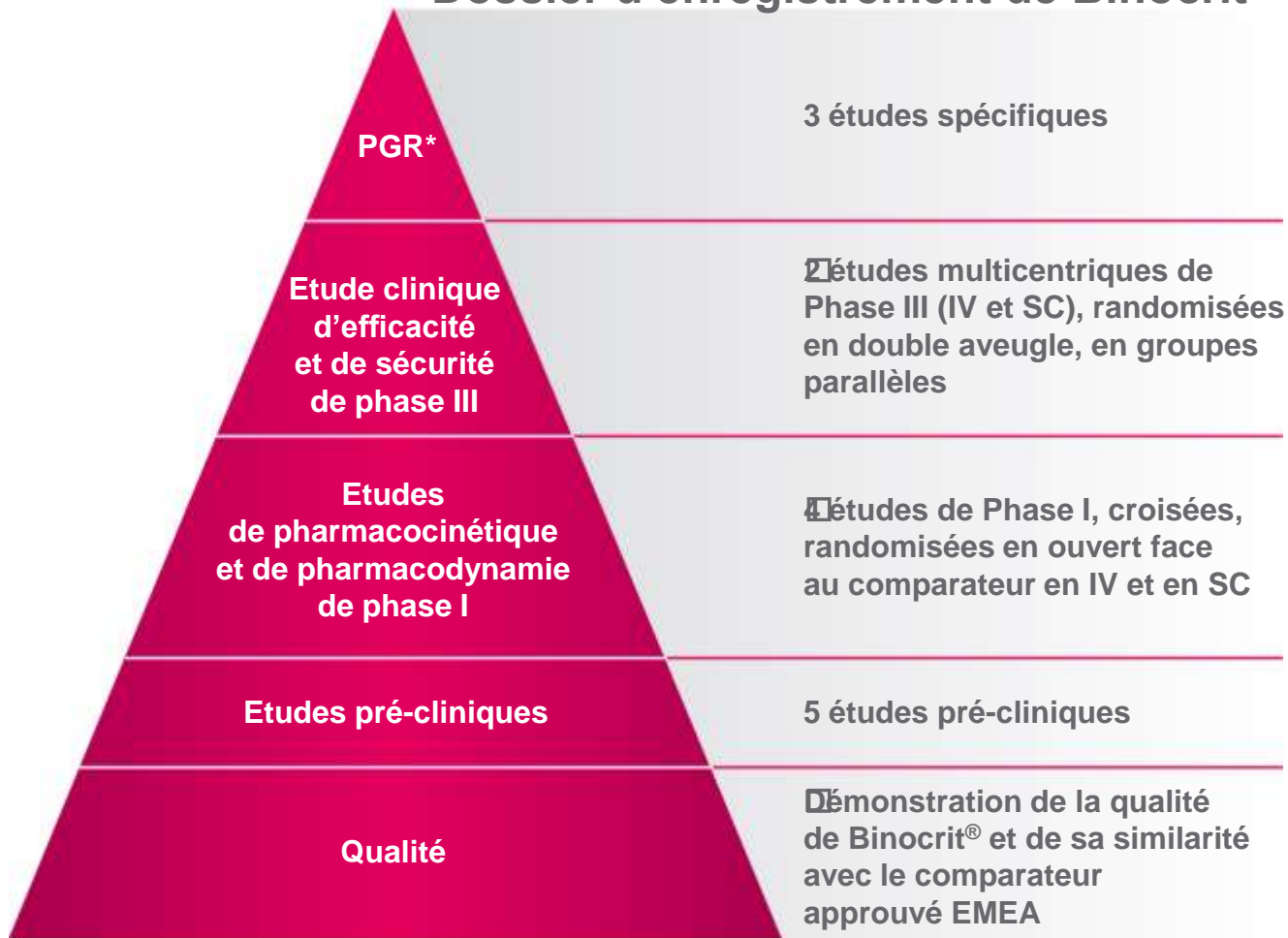
- ➔ **Binocrit® est une érythropoïétine recombinante humaine stimulant la formation des érythrocytes <sup>(1)</sup>.**
- ➔ **Binocrit® est fabriqué selon les Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes <sup>(1)</sup>.**
- ➔ **Binocrit® est un biosimilaire qui a démontré son équivalence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité avec le médicament comparateur (Eprex , époétine alfa) <sup>(1)</sup>.**

# Indications en oncologie – hématologie (1)

- **Binocrit®** est indiqué dans le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour :
  - **des tumeurs solides**
  - **des lymphomes malins**
  - **des myélomes multiples**et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie pré-existante au début de la chimiothérapie).

# Un développement conforme aux exigences de l'Agence Européenne du Médicament

## Dossier d'enregistrement de Binocrit® (1)(2)



\* PGR : Plan de Gestion des Risques

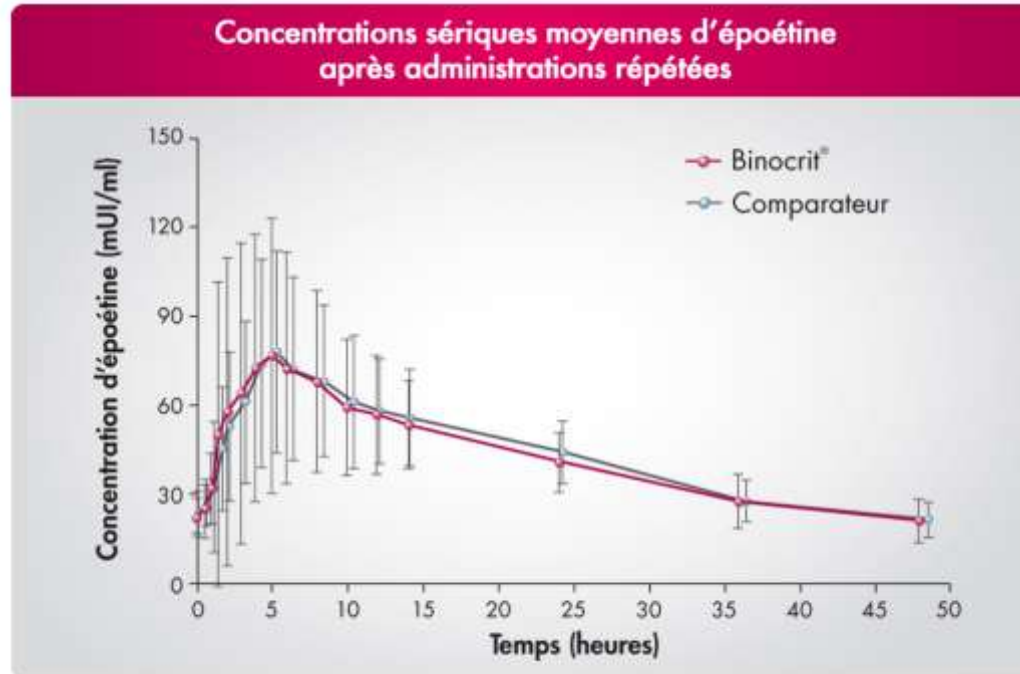
1 - Binocrit®. European Public Assessment Report. Scientific discussion EPAR 2007.

2 - EMEA. Committee for medical products for human use (CHMP). Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins.

# Etudes de phase I

- Etude ouverte, randomisée, en groupes parallèles, chez 80 volontaires sains traités par **Binocrit**<sup>®</sup>, et par le comparateur à la dose répétée de 100 UI/kg 3x semaine, en sous-cutané (SC) pendant 4 semaines <sup>(1)</sup>.
- **Objectif** : démontrer la bioéquivalence pharmacocinétique et pharmacodynamique de **Binocrit**<sup>®</sup> et du comparateur après administration répétée en SC <sup>(1)</sup>.

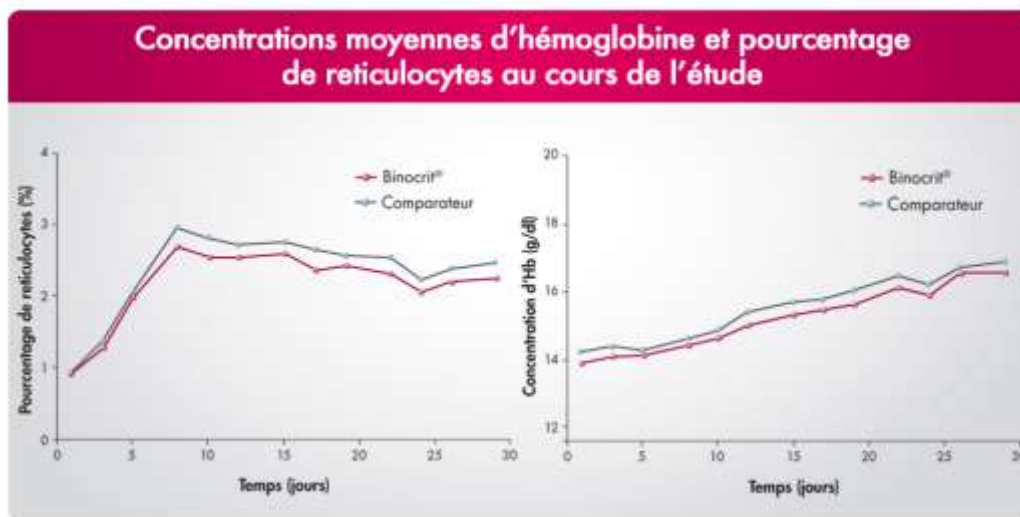
# Un profil pharmacocinétique comparable au référent



	Binocrit® (n=37)	Comparateur (n=37)
AUC 0-48h (mUI/mL*h) Moyenne ± Ecart type	2044.9 ± 587.9	2095.0 ± 486.4

Ratio : 96.9% [IC à 90% : 88.2 – 106.5%]

# Un profil pharmacodynamique comparable au référent



AUEC Hb (g/dL\*h) Moyenne  
AUEC RET (%\*h) Moyenne

**Binocrit®** (n=37)

∑ 236.6  
∑ 1 501.05

**Comparateur** (n=37)

∑ 457.7  
∑ 1 634.33

Ratio Hb 98.9% [ IC à 90% : 97.7 – 100.2% ] - Ratio RET 93.4% [ IC à 90% : 88.3 – 98.8% ]

# Caractéristiques des Phase III

## Etude en néphrologie <sup>1</sup>

- INJ-9, une étude de maintenance
  - Etude randomisée, double-aveugle, multicentrique, groupe parallèle
  - Pour évaluer l'efficacité et la sécurité de Binocrit® versus Eprex® administrés en IV pour le traitement de l'anémie chez **478 patients hémodialysés**.

## Etude en oncologie<sup>2</sup>

- INJ-11, une étude de correction
  - Etude randomisée, double-aveugle, multicentrique, groupe parallèle
  - Pour évaluer l'efficacité et la sécurité de Binocrit® versus Eprex® administrés en SC pour le traitement de l'anémie associée à la chimiothérapie chez **114 patients cancéreux**

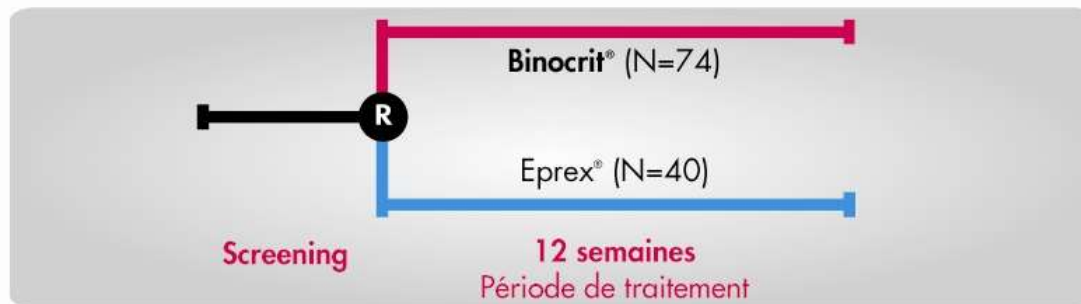
**Un développement clinique sur 592 patients**

1. Haag-Weber M *et al.* Clin Nephrol 2009; 72: 380–90

2. Weigang-Köhler K *et al.* Onkologie 2009; 32: 168–74

# Étude de Phase III en oncologie (INJ 11) <sup>(1)(2)</sup>

- **Objectif :** Étude de confirmation de l'efficacité et de la tolérance de **Binocrit**<sup>®</sup> dans la prise en charge de l'anémie consécutive à la chimiothérapie chez des patients cancéreux.
- **Schéma de l'étude :** Étude randomisée, non comparative, en double-aveugle, multicentrique, groupes parallèles. Le groupe Eprex a été utilisé comme témoin de validité interne de l'étude.
- **Population étudiée :** 14 patients randomisés homme ou femme de plus de 18 ans avec un diagnostic confirmé de tumeur solide.
- **Posologie :** Doses de 150 UI/kg par semaine pendant 12 semaines d'époétine alfa en injection sous-cutanée.



# Etude de Phase III en oncologie (INJ 11) <sup>(1)(2)</sup>

## ■ Principaux critères d'inclusion : □

- Patient traité par une chimiothérapie palliative.
- Anémie associée à la chimiothérapie (Hb  $\leq$  10 g/dl).
- Statut ECOG 0, 1 ou 2.
- Espérance de vie d'au moins  $\geq$  6 mois.
- Niveau de ferritine  $\geq$  100  $\mu$ g/l et/ou saturation transferrine TSAT  $\geq$  20%.

## ■ Critère primaire d'efficacité :

Taux de patients répondeurs au traitement (population ITT) : % de patients obtenant une augmentation absolue des concentrations d'hémoglobine  $\geq$  2g/dl entre la période d'évaluation (semaines 5 à 12) et l'inclusion, en l'absence de transfusion de Globules Rouges dans les 4 semaines précédentes.

Analyse statistique : **Binocrit** est considéré comme efficace si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% est  $>30\%$ .

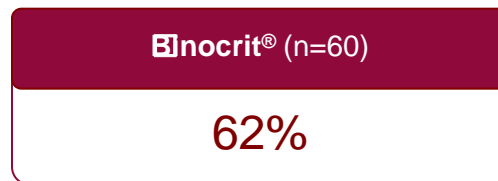
## ■ Critères secondaires d'efficacité :

- Les variations de concentrations d'Hb entre l'inclusion et la fin du traitement.
- La qualité de vie, évaluée à partir de l'échelle LASA et FACT-An.

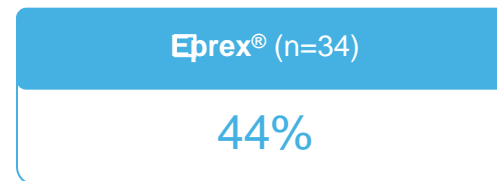
# Une efficacité confirmée

## ➔ Résultats de l'étude de Phase III (ITT population)

### ■ Taux de répondeurs <sup>(1)(2)</sup>



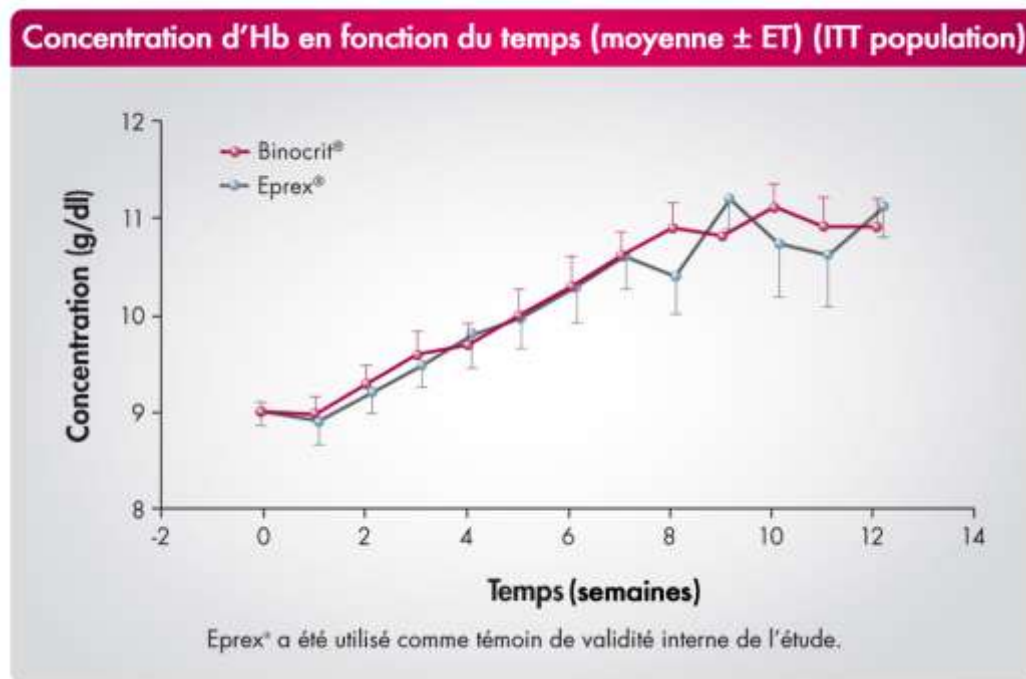
☐ 95% Binocrit®  
de [48.2%–73.9%]



☐ 95% d'Eprex® de [27.2%–62.1%]  
Témoin de validité interne de l'étude

# Une efficacité dans le traitement de l'anémie chimio-induite

## ■ Variation du taux d'hémoglobine (1)



Binocrit® , un profil de tolérance similaire au comparateur et typique d'un médicament a base d'érythropoïétine

	Binocrit® (n=74)		Eprex® (n=40)	
	Patients, n (%)	Events, n	Patients, n (%)	Events, n
<b>Total</b>	<b>67 (90%)</b>	<b>408</b>	<b>35 (87%)</b>	<b>249</b>
<b>Nausées, vomissements</b>	<b>20 (27%)</b>	<b>39</b>	<b>16 (40%)</b>	<b>40</b>
<b>Fatigue</b>	<b>22 (30%)</b>	<b>30</b>	<b>12 (30%)</b>	<b>13</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>13 (18%)</b>	<b>15</b>	<b>7 (17%)</b>	<b>9</b>
<b>Troubles de l'appétit</b>	<b>12 (16%)</b>	<b>16</b>	<b>7 (17%)</b>	<b>12</b>
<b>Fièvre</b>	<b>9 (12%)</b>	<b>15</b>	<b>6 (15%)</b>	<b>7</b>
<b>Douleurs</b>	<b>10 (13%)</b>	<b>14</b>	<b>3 (7%)</b>	<b>3</b>

# Tolérance (dans l'étude INJ – 11)

## → Scores FACT-AN (1)(2)

(Echelle générale d'évaluation fonctionnelle du traitement de l'anémie du cancer)  
Questionnaire spécifique au cancer (188 points)

- Amélioration entre l'inclusion et la fin de l'étude pour tous les items :
  - bien-être physique,
  - bien-être fonctionnel,
  - bien-être social,
  - bien-être émotionnel,
  - anémie.



**Binocrit, améliore les paramètres de qualité de vie sur l'échelle FACT-AN des patients cancéreux anémiques**

# Conclusion

## Sur la base des résultats

- **Qualité (comparabilité « state of the art » avec le produit comparateur)**
- **Clinique Phase I : équivalence PK et PD avec le comparateur**
- **Etudes de Phase III en oncologie : équivalence thérapeutique et profil de tolérance similaire**

**Les résultats du développement clinique  
démontrent que Binocrit® est  
cliniquement biosimilaire au comparateur**