

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI METOSI POLIETILEN GLICOLE-EPOETINA BETA ATC B03XA03 (MIRCERA®)

Presentate da Componente della Commissione PTR

In data marzo 2008 e luglio 2009

Per le seguenti motivazioni:

1. *Possibilità di ottenere il mantenimento del target emoglobinico con somministrazione 1 o 2 volte al mese (sottocutanea o endovena) nei pazienti in dialisi ed in pre-dialisi.*
2. *Dimostrazione del target emoglobinico Vs Darboepoetina, entrambi somministrati a dosi equivalenti sottocute o endovena con risparmio sui tempi e sui costi.*

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

I pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) non dispongono di concentrazioni adeguate di eritropoietina endogena con conseguente carenza di sintesi emoglobinica. Numerosi studi hanno documentato che la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti diminuiscono per valori di emoglobina inferiori a 11g/dl. In presenza di anemia secondaria all'insufficienza renale cronica, il trattamento con eritropoietina rappresenta lo standard terapeutico per migliorare la qualità di vita e la mortalità dei pazienti con IRC.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

E' rappresentato dalla somministrazione delle eritropoietina (ESAs = agenti stimolanti l'eritropoiesi)

Due studi randomizzati (CHOIR e CREATE) ed una metanalisi di recente pubblicazione (1) 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 sintomatologia conclamata. E' stato individuato un valore uniforme di emoglobina da raggiungere, per tutte gli ESAs, che varia tra i 11 e i 12 g/dL, con l'avvertenza di non superare per periodi lunghi la concentrazione di 12 g/dL.

Sono attualmente commercializzate 4 eritropoietine, che differiscono per affinità recettoriale, emivita e costi:

- Eritropoietina Alfa (short acting)
- Eritropoietina Beta (short acting)
- Darboepoietina (long acting)
- Eritropoietina Delta (short acting)

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE²

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

Indicazioni terapeutiche registrate:

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica.

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA® non sono state definite in altre indicazioni

Modalità di somministrazione:

MIRCERA® deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino ad un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti ad emodialisi per evitare la puntura delle vene periferiche. Può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA)

La dose iniziale raccomandata è 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di *metossipolietylenglicoleepoetina beta* è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1.

La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1

Precedente dose settimanale di darbepoetina α endovena o sc (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA® endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA:

L'efficacia di Mircera nella correzione dell'anemia è stata dimostrata con gli studi ARCTOS (N=324) e AMICUS (N=181) condotti su pazienti naive al trattamento con eritropoietina in pazienti non in dialisi. Nel primo studio il farmaco è stato somministrato sottocute nei pazienti con insufficienza renale cronica non ancora in dialisi (n=162 con Mircera) ogni due settimane, confrontando i risultati vs darbepoetina alfa sottocute (n=162) somministrata 1 volta a settimana. I risultati ottenuti a 28 settimane non mostravano differenze statisticamente significative fra i

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

due trattamenti tranne che si è avuta un'incidenza minore di pazienti over target (Hb >13) con Mircera del 12,4% versus il 33,5% dei pazienti trattati con darbopoetina alfa ($p < 0,0001$) con un minor ricorso alle trasfusioni sia in fase di correzione che di valutazione-estensione.

Nello studio AMICUS (Klinger – Am J of kidney Diseases 2007), Mircera a somministrazione quindicinale è risultato altrettanto efficace in comparazione all'eritropoietine short-acting utilizzate a raffronto trisettimanalmente nel correggere e stabilizzare i livelli di emoglobina, somministrato sia sottocute che endovena; vi è da segnalare nello stesso studio una certa differenza sui 181 pazienti randomizzati in trattamento con Mircera che dimostrano una migliore qualità della vita su numerosi aspetti sociali-affettivi e mentali studiata con l'utilizzo del questionario Short-form Health Survey SF-36.

L'efficacia di Mircera nel mantenimento di livelli stabili di emoglobina in pazienti dializzati è stata dimostrata con gli studi PROTOS (Patients Receiving CERA Once a Month for the maintenance of Stable Hemoglobin) e MAXIMA (Maintenance of Hemoglobin Excels with IV Administration of CERA).

Lo studio PROTOS è un trial multicentrico di non inferiorità, randomizzato e controllato, condotto in aperto su 3 gruppi paralleli di pazienti maggiorenni dializzati: nel primo, 191 sono stati trattati con epoietina standard (alfa o beta), sottocute, una o tre volte la settimana, nel secondo 190 (trattati precedentemente con altre epoetine) sono stati trattati con una monosomministrazione bisettimanale di Mircera sottocute, nel terzo 191 (trattati precedentemente con altre epoetine) hanno ricevuto una monosomministrazione sottocute di Mircera ogni 4 settimane. Lo studio è durato complessivamente 52 settimane, al termine delle quali il Mircera ha dimostrato di non essere inferiore alle altre epoetine, quando somministrato una o due volte al mese, mantenendo stabili i livelli di emoglobina, in pazienti dializzati già trattati in precedenza con altre epoetine. L'incidenza degli effetti avversi è sovrapponibile a quella del gruppo di controllo.

Lo studio MAXIMA è un trial multicentrico di non inferiorità, randomizzato, condotto in aperto su 3 gruppi paralleli di pazienti maggiorenni dializzati: nel primo, 223 (trattati precedentemente con altre epoetine) sono stati trattati con una somministrazione bisettimanale di Mircera endovena, nel secondo 224 (trattati precedentemente con altre epoetine) sono stati trattati con una monosomministrazione ogni 4 settimane, nel terzo 226 hanno ricevuto epoietina standard (alfa o beta) una o tre volte la settimana. Lo studio è durato 52 settimane, al termine delle quali non sono state rilevate differenze significative nei livelli di emoglobina, fra i diversi gruppi di trattamento. Anche il numero di reazioni avverse non presenta differenze statisticamente significative. Il trattamento con Mircera si è dimostrato altrettanto efficace nel mantenere costanti i valori di emoglobina in pazienti precedentemente trattati con epoietina alfa o beta.

Molto recentemente, in fase di pubblicazione, sono stati ottenuti risultati con lo studio policentrico PATRONUS in un periodo temporale di circa un anno in pazienti emodializzati; sono state dimostrate differenze tra l'utilizzo del Mircera vs la darbepoetina: i pazienti trattati con Mircera sono risultati responders all'end point primario (Hb > 10,5 g/dL) con monosomministrazione mensile (64,1%) rispetto al gruppo trattato con darbepoetina (40,4%; $p < 0.0001$) ma è stata segnalata anche la maggiore necessità di aumentare il dosaggio della darbepoetina nel 58,8% dei pazienti rispetto al gruppo che utilizzava Mircera (6,8% dei pazienti; ciò dimostra l'efficacia del Metossi Polietilen Glicole-Epoetina β nel mantenere e stabilizzare i livelli di Hb con la somministrazione mono-

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

mensile (Carrera, Word Congress of Nephrology – 2009); ciò è dimostrato anche da precedenti pubblicazioni (3).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA DEI TEMPI E DEI COSTI CON ERITROPOIETINE INSERITE NEL PTR

Un recente lavoro prospettico a doppio cieco (Sauressg - Blood Purification 2008³) condotto in 12 centri europei (6 tedeschi e 6 inglesi) ha dimostrato non solo un notevole risparmio sui tempi operativi utilizzando il Mircera rispetto agli altri ASEs ma anche sui costi generali del trattamento.

E secondo i dati ufficiali estrapolabili dalla G.U. (suppl. n.184 del 07/08/2008 per il MIRCERA, v. tabella 4) si può dimostrare un risparmio in termini di confronto sullo stesso dosaggio (G.U. n.274 del 24/11/2005) per la darbopoetina). Per misurare questo parametro si usa misurare il consumo dei farmaci con la dose definita giornaliera (DDD) che è diventata l'unità di misura standard internazionale della prescrizione farmaceutica. Tramite la DDD, i dati si esprimono come numero di giornate "convenzionali" di terapie prescritte e, quindi sono direttamente confrontabili farmaci che vengono utilizzati a dosi diverse. La DDD è definita come la dose media giornalmente assunta da un paziente con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso. La DDD non rappresenta la dose iniziale ma la dose di mantenimento. A completamento dell'analisi dei costi si può evincere nella **tabella 5** anche una proiezione reale relativa ai pazienti naive in dialisi.

tab. 4. Terapia di mantenimento con CERA nei pazienti in dialisi

molecola	D.D.D. (sec-OMS*)	prezzo ex-factory finale ospedaliero comprensivo degli sconti obbligatori per le forniture ospedaliere (5%+5%)	costo terapia mensile
Epoetina alfa o beta	1.000 UI	10,02 €/1.000/die	costo tratt. settimanale: 40,8 € costo tratt. bisettimanale: 81,60 € costo tratt. trisettimanale 130,26 €
Darbopoetina alfa	4,5 mcg	1,86 €/mcg/die (**)	costo tratt. settimanale: 62,68 € costo tratt. bisettimanale: 125,36 € costo tratt. trisettimanale 250,7 €
metossipolietilenglicole epoetina beta	4,0 mcg	1,93 €/mcg/die (***)	costo tratt. bisettimanale: 115,80 € costo tratt. trisettimanale 231,60 €

(*)Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 5th edition, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo 2002;

(**) sec. G.U. n. 274 del 24/11/2005

(***) sec. suppl. Ordinario G.U. n. 184 del 07/08/08

Tab. 5: paziente NAIVE in dialisi normalizzato ad un peso di 70 Kg

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

molecola	D.D.D. (sec-OMS(*))	dose settimanale	prezzo cessione ospedaliera	costo terapia mensile
Darbopoetina alfa	0,45 mcg/Kg/sett.	31,5/mcg/sett.	1,86 €/mcg ⁽¹⁾	234,36 €
Darbopoetina alfa	0,75 mcg/Kg/ogni due sett.	26,25/mcg/sett.	1,86 €/mcg ⁽²⁾	195,3 €
metossipolietilenglicole epoetina beta	0,60 mcg/Kg/ogni due settimane	42/mcg/ogni due settimane	1,93 €/mcg/die ⁽³⁾	162,12 €

(*)Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 5th edition, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo 2002;

(1) sec. G.U. n. 274 del 24/11/2005

(2)sec. G.U. n.147 del 27/06/2003 e n.18 del 24/01/2005

(3) sec. supplm. Ordinario G.U. n. 184 del 07/08/08

6. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☒ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni e/o raccomandazioni**

Per le seguenti motivazioni:

Metossipolietilenglicole epoetina beta ha un rapporto costo/beneficio positivo rispetto all'altra epoetina long-acting darbepoetina.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Charles L. Bennett et al. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia *JAMA*. 2008;299(8):914-924;
2. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, - Product Information Mircera-H-C-739-X-01-del 05/09/2008
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/mircera/mircera.htm>;
3. Healthcare Resource utilization for Anemia Management: current practice with Erythropoiesis-Stimulating Agents and the Impact of Converting to once-monthly C.E.R.A. *Blood Purif* 2008; 26: 537-546.