

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI EPOETINA TETA B03XA01 (EPORATIO®)

Presentata da Dott. Gianni Sanna – U.O. Medicina Nucleare – AOU Sassari

In data novembre 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

A parità di efficacia con l'utilizzo di Epoetina teta si prevede di risparmiare fino ad un massimo del 38% della spesa attuale.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Si definisce anemia una riduzione del valore dell'emoglobina inferiore a 11 g/dl di sangue nelle donne in età fertile e in entrambi i sessi prima della pubertà o inferiore a 12 g/dl di sangue nei maschi adulti e nelle donne in menopausa. L'anemia si riscontra nell'insufficienza renale cronica e in pazienti affetti da cancro trattati con chemioterapia, quale comune effetto secondario.

I sintomi caratteristici dell'anemia sono debolezza, facile affaticamento, vertigini, senso di spossatezza, disturbi oculari e dolori muscolari. Tale patologia può essere trattata con trasfusioni, che possono comportare il rischio di infezioni, complicazioni allergiche o tossiche, o con agenti stimolanti l'eritropoiesi che sono in grado di incrementare i valori di emoglobina in pazienti anemici affetti da cancro o da insufficienza renale cronica.

L'anemia come la conseguenza dell'insufficienza renale cronica e la condizione che incide maggiormente sulla qualità di vita dei pazienti, si sviluppa nelle fasi più avanzate della malattia renale a causa della ridotta produzione di un ormone, l'eritropoietina, necessario a stimolare la maturazione dei globuli rossi nel midollo osseo. L'anemia determina perciò un'insufficiente ossigenazione dei tessuti e degli organi del corpo umano.

Nei pazienti trattati con chemioterapici l'anemia è una delle più comuni effetti collaterali della chemioterapia, in quanto la maggior parte dei farmaci chemioterapici induce mielosoppressione, riducendo la capacità del midollo osseo di rendere globuli rossi. La correzione dell'anemia è accompagnata da un miglioramento della qualità della vita.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

E' rappresentato dalla somministrazione di eritropoietine short acting (Epoetina alfa, beta e teta) o long acting (Darboepoietina e Metossi Polietilen Glicole-Epoetina Beta) in somministrazione ev o sc.

Due studi randomizzati (CHOIR e CREATE) ed una metanalisi di recente pubblicazione riportano che elevati livelli di emoglobina possono aumentare la mortalità e morbidità 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 le epoietine, che varia tra i 10 e i 12 g/dL, con l'avvertenza di non superare la concentrazione di 12 g/dL.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

E' indicato nel trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti. Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi.

Posologia e modo di somministrazione

La soluzione può essere somministrata per via sottocutanea (SC) o endovenosa (EV). L'uso sottocutaneo è preferibile nei pazienti non sottoposti a emodialisi, per evitare punture delle vene periferiche. Se l'epoetina teta viene sostituita con un'altra epoetina deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione. Deve essere somministrata per via sottocutanea nei pazienti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi.

FASE DI CORREZIONE

Somministrazione sottocutanea

La posologia iniziale è di 20UI/kg di peso corporeo 3 volte alla settimana. Qualora l'aumento di emoglobina non fosse adeguato (<1 g/dl (0,62 mmol/l) in 4 settimane), la dose può essere aumentata dopo 4 settimane a 40UI/kg, 3 volte alla settimana. Ulteriori aumenti pari al 25% della dose precedente possono essere eseguiti ad intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target individuale di emoglobina.

Somministrazione endovenosa

La posologia iniziale è di 40UI/kg di peso corporeo 3 volte alla settimana. Se necessario, la dose può essere aumentata dopo 4 settimane a 80UI/kg, 3 volte alla settimana ed ulteriori aumenti pari al 25% della dose precedente possono essere eseguiti ad intervalli mensili.

Per entrambe le vie di somministrazione, la dose massima non deve superare 700 UI/kg di peso corporeo alla settimana.

FASE DI MANTENIMENTO

La dose deve essere adattata su base individuale per mantenere il livello target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l), che non deve superare i 12 g/dl (7,45 mmol/l). Qualora fosse richiesto un aggiustamento del dosaggio per mantenere il livello desiderato di emoglobina, si raccomanda che la dose venga aggiustata di circa il 25%.

Somministrazione sottocutanea: la dose settimanale può essere somministrata in un'unica iniezione settimanale o suddivisa in tre somministrazioni alla settimana.

Somministrazione endovenosa: i pazienti che risultano stabili con un regime posologico suddiviso in tre somministrazioni settimanali, possono passare a somministrazione bisettimanale.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Per valutare efficacia e sicurezza di eritropoietina teta nel trattamento dell'anemia in pazienti con insufficienza renale cronica (CRF) sono stati condotti 6 studi, di cui 2 studi di fase II in fase di correzione, multicentrici, randomizzati, controllati, doppio cieco per gruppi paralleli, 2 studi di fase III in fase di mantenimento, multicentrici, randomizzati, controllati, doppio cieco per gruppi paralleli e due studi a lungo termine in aperto.

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

Lo studio **XM01-05** era uno studio in fase di correzione disegnato per dimostrare l'efficacia di eritropoietina teta rispetto all'aumento medio dose dipendente di emoglobina per settimana in pazienti con CRF in dialisi. Lo studio **XM01-07** era uno studio in fase di mantenimento disegnato per dimostrare la non inferiorità vs epoetina beta in termini di efficacia e su pazienti simili. Gli studi **XM01-04** di correzione e **XM01-06** di mantenimento hanno arruolato pazienti non ancora in dialisi e l'obiettivo era simile a quello dei due studi già citati. Lo studio **XM01-08** era uno studio a lungo termine di follow up e l'obiettivo era dimostrare l'equivalenza terapeutica tra una sola somministrazione settimanale di epoetina teta e tre somministrazioni settimanali. Infine, lo studio **XM01-09** era un follow up a lungo termine dello studio XM01-05, nei quali i pazienti erano seguiti per valutare la sicurezza a lungo termine.

Lo studio di mantenimento **XM01-06** ha arruolato e sottoposto a screening 373 pazienti, 288 sono stati randomizzati e trattati (88,5%) e 255 hanno completato lo studio di cui 167 (86,5%) nel gruppo epoetina teta e 88 (92,6%) nei pazienti con epoetina beta. I pazienti arruolati erano affetti da CRF ma non ancora in dialisi e con valori GFR <60 mL/min/1.73 m² negli ultimi sei mesi. Obiettivo dello studio era dimostrare la non inferiorità di epoetina teta rispetto a epoetina beta in termini di efficacia, sicurezza e tollerabilità e immunogenicità.

Endpoint primario dello studio era il cambiamento dal baseline (media della visita 1, 2 e 3) e alla fine del trattamento (media delle settimane 15-21). Endpoint secondari erano i seguenti parametri di efficacia valutati durante il solo EPV (visite 11-17; settimane 15-26):

- dose media settimanale richiesta per mantenere i livelli di emoglobina durante l'EPV entro l'intervallo target,
- percentuale di pazienti con cambiamenti di dose, numero di dosi modificate per paziente,
- percentuale di valori di Hb per paziente entro l'intervallo target definito precedentemente,
- percentuale di valori di Hb per paziente con valori di Hb entro l'intervallo target in ciascuna settimana durante il EPV,
- variazioni di livelli di emoglobina per paziente, cambiamenti di Hb dal baseline.

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 epoetina teta: epoetina beta. Lo studio ha dimostrato che non ci sono differenze statisticamente significative tra baseline e periodo di mantenimento ($p=0,2767$). La seguente indagine ITT ha supportato la prima analisi di non inferiorità nella popolazione ATP. La differenza stimata al trattamento era 0.00 (SE 0,10) g/dL (IC 95% -0,20+0,20) $p=0,9983$ indicando che la differenza tra i due gruppi era inferiore a 1.0 g/dL e non c'è differenza statistica tra i due gruppi.

Il secondo studio di fase III (**XM01-07**) ha confrontato pazienti con CRF sottoposti a emodialisi e precedentemente stabilizzati con terapia di mantenimento con epoetina beta. In questo studio sono stati arruolati 347 pazienti, randomizzati 270 e trattati per via endovenosa per 24 settimane con epoetina teta ($n=180$) o epoetina beta ($n=90$). Obiettivo dello studio era dimostrare la non inferiorità di epoetina teta, somministrata per 24 settimane per via endovenosa vs epoetina beta, in termini di efficacia basata sui cambiamenti nel livello di emoglobina. L'endpoint primario era il cambiamento del livello di emoglobina al baseline (media tra le settimane 0-2) e alla fine del trattamento (settimane 15-26), la dose di trattamento poteva essere aggiustata per mantenere i valori di Hb entro l'intervallo target (baseline ± 1 g/dL e $\geq 9,5$ a $\leq 12,0$ g/dL), i livelli erano misurati

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

settimanalmente. Sono stati inoltre valutati i livelli di Hb, le dosi settimanali richieste per mantenere il livello di emoglobina, il cambiamento di dose, sicurezza, tollerabilità e immunogenicità.

I risultati dello studio hanno dimostrato che la differenza tra i due gruppi in trattamento rientra nel margine di non inferiorità di 1.9 g/dL e che la differenza di -0.01 g/dL non è statisticamente significativa ($p=0.9021$, CI 95% - 0.24, 0.21). La dose settimanale di epoetina al baseline è la dose di mantenimento di epoetina beta per pazienti in dialisi. I pazienti che hanno continuato il loro trattamento con epoetina beta hanno avuto un incremento della dose settimanale durante le 24 settimane di trattamento di circa 9.0 IU/Kg_{BW}. I pazienti che sono passati a epoetina teta hanno aumentato il dosaggio settimanale di 4.2 IU/Kg_{BW} dimostrando un trattamento di mantenimento stabile con epoetina teta. Le dosi settimanali di epoetina per mantenere un livello di Hb stabile erano molto simili nei due gruppi in trattamento, i livelli di Hb erano pressoché identici tra i due gruppi $66.2 \pm 28.2\%$ epoetina teta e $66.9 \pm 33.9\%$ epoetina beta, ratio 0,990 non significativo.

Per quanto riguarda la sicurezza l'incidenza di effetti avversi era simile nei due gruppi (21,7% per epoetina teta e 22,2% per epoetina beta). In nessun campione di sangue esaminato sono stati trovati anticorpi antiepoetine in questi pazienti dializzati trattati per via endovenosa.

Gli studi a lungo termine sono stati condotti in aperto e hanno valutato efficacia e sicurezza di epoetina teta in 124 pazienti in emodialisi e 289 pazienti con insufficienza renale cronica non sottoposti a dialisi. I livelli di emoglobina sono rimasti all'interno del target richiesto per un periodo fino a 15 mesi.

Per valutare efficacia e sicurezza di eritropoietina teta nel trattamento dell'anemia in pazienti oncologici in chemioterapia sono stati condotti 3 studi di fase III che hanno coinvolto in totale 409 pazienti. Lo studio **XM01-21** è stato disegnato per valutare efficacia e sicurezza di epoetina teta rispetto a placebo e rispetto a epoetina beta in pazienti ($n=223$) con tumori solidi non mieloidi che ricevevano chemioterapia a base di platino mentre lo studio **XM01-22** vs placebo includeva solo pazienti ($n=186$) con tumori solidi o tumori ematologici non mieloidi che ricevevano chemioterapie non a base di platino. Infine lo studio **XM01-23** vs placebo ha incluso pazienti ($n=177$) con mieloma multiplo, linfoma non-Hodgkin's di grado basso o leucemia linfocitica cronica e con deficienza di eritropoietina endogena (indicazione non autorizzata). In tutti gli studi il trattamento con epoetina teta ha prodotto una risposta significativa ($p<0.001$) con un aumento dell'emoglobina ≥ 2 g/dL senza trasfusione, ed una riduzione significativa della necessità di trasfusione ($p<0,05$) rispetto al placebo.

Lo studio **XM01-21** è l'unico studio condotto per l'indicazione di anemia in pazienti oncologici che è stato disegnato anche per un confronto con un farmaco attivo (epoetina beta). Lo studio aveva l'obiettivo primario di dimostrare la superiorità di epoetina teta vs placebo in termini di efficacia e l'obiettivo secondario di confrontare efficacia, sicurezza e tollerabilità di epoetina teta vs placebo e vs epoetina beta.

Sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 223 pazienti a ricevere epoetina teta ($n=76$), placebo ($n=74$) o epoetina beta ($n=73$) somministrata sottocute con una dose iniziale di 450 IU/kgBW per settimana suddivisa in tre somministrazioni uguali. La dose settimanale di epoetina beta non doveva superare 900 IU Kg_{BW}. Incrementi della dose potevano essere fatti solo dopo 4 settimane.

L'endpoint primario dello studio era il numero di pazienti che ha una risposta in emoglobina completa che è definita come un incremento del livello di emoglobina di ≥ 2 g/dL dal baseline senza il beneficio di una

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

trasfusione entro le precedenti 4 settimane prima del campionamento del laboratorio. L'Hb è stata misurata settimanalmente e i livelli di Hb al baseline erano definiti come la media dei valori risultanti dalle misurazioni alle visite 1 e 2.

Hanno completato lo studio 181 (81.2%) dei pazienti, 42 pazienti hanno interrotto prematuramente lo studio per richiesta del paziente (n=21), per altre ragioni (n=8) e per reazioni avverse (n=7).

I risultati sono stati i seguenti:

Risposta completa di Hb senza trasfusione di sangue nelle precedenti 4 settimane (analisi ITT)			
Caratteristica	Placebo	Epoetina teta	Epoetina beta
Non responders	59 (79.7%)	26 (34.2%)	
Responders	15 (20.3%)	50 (65.9%)	(71.2%)
Trattamento (epoetina teta vs placebo)			
P value	<0,0001		
Odds ratio (CI 95%)	8.063 (3.886-17.626)		
Baseline Hb			
P value	<0,1408		
Odds ratio (CI 95%)	0.802 (0.596-1.074)		

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Gli studi clinici disponibili evidenziano una efficacia non inferiore a quella di epoetina beta e un profilo di sicurezza e tollerabilità sovrapponibile.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

L'uso nei pazienti oncologici permette una dose iniziale inferiore, 20.000 UI/settimana per epoetina teta rispetto a 30.000 UI/settimana di epoetina beta. Epoetina teta è efficace a dosi inferiori per cui consente in oncologia un risparmio interessante.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

farmaco	€**	PREZZO GARA* per UI	nota	classe	PT/PHT
EPORATIO - 6SIR 1000UI 0,5ML	84,37	0,0029		H	
EPORATIO - 1SIR 30000UI 1ML	290,45		PT- ex12	A	PT AIFA/PHT

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

EPORATIO - 1SIR 20000UI 1ML	193,63		PT- ex12	A	PT AIFA/PHT
EPORATIO - 1SIR 10000UI 1ML	140,58		PT- ex12	A	PT AIFA/PHT
EPORATIO - 6SIR 5000UI 0,5ML	421,65			H	
EPORATIO - 6SIR 4000UI 0,5ML	337,37			H	
EPORATIO - 6SIR 3000UI 0,5ML	252,92			H	
EPORATIO - 6SIR 2000UI 0,5ML	168,85			H	
NEORECORMON - FL 50000UI MULT+F	1072,00	0,005		C	
NEORECORMON - FL 100000UI MULT+F	2144,00			C	
NEORECORMON - IV SC 1SIR 1000UI	12,79		PT- ex12	A	PT AIFA/PHT
NEORECORMON - IV SC 1SIR 2000UI	25,63		PT- ex12	A	PT AIFA/PHT
NEORECORMON - IV SC 1SIR 3000UI	38,43		PT- ex12	A	PT AIFA/PHT
NEORECORMON - IV SC 1SIR 5000UI	64,01		PT- ex12	A	PT AIFA/PHT
NEORECORMON - IV SC 1SIR 10000UI	128,07		PT- ex12	A	PT AIFA/PHT
NEORECORMON - IV SC 1SIR 20000UI	250,68		PT- ex12	A	PT AIFA/PHT
NEORECORMON - IV SC 1SIR 4000UI	51,22		PT- ex12	A	PT AIFA/PHT
NEORECORMON - IV SC 1SIR 6000UI	76,85		PT- ex12	A	PT AIFA/PHT
NEORECORMON - IV SC 1SIR 30000UI	372,67		PT- ex12	A	PT AIFA/PHT

* per epoetina beta è stato riportato il prezzo di aggiudicazione della gara in Unione d'acquisto con capofila la ASL 8, per epoetina teta è riportato il prezzo offerto dalla ditta produttrice. Nella stessa gara è stata aggiudicata epoetina alfa a euro 0,00398 e epoetina alfa biosimilare euro 0,003.

** Fonte Dati WEBMEDICA accesso del 16.04.2012

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

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Epoetina teta ha un profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza sovrapponibile a quello di epoetina beta con un costo inferiore.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto;
2. Dialogo sui Farmaci, Prescrivere news 5/2010;
3. Gertz B et al. - Epeotin theta: efficacy and safety of iv administration in anaemic hemodialysis patients in the maintenance phase in comparison with epoetin beta. CMRO 2010; 10: 2393-402;
4. Rizzo JD et al. - American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. J Clin Oncol 2010 Nov 20;28(33):4996-5010;
5. Tjulandin SA et al. - Epoetin Theta in Anaemic Cancer Patients Receiving Platinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. Arch Drug Inf. 2010 Sep;3(3):45-53. (XM01-21) 3.
6. European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report (EPAR) for Eporatio® (H-C-1033);
7. Tjulandin SA et al. - Epoetin Theta with a New Dosing Schedule in Anaemic Cancer Patients Receiving Nonplatinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. Arch Drug Info 2011 Sep;4(3):33-41 (XM01-22);
8. Strippoli GFM et al. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No: CD003967. DOI: 10.1002/14651858.CD003967.pub2;
9. Del Vecchio L. Anemia: linee guida a confronto. Giornale italiano di nefrologia 2009; 26: 686-94;
10. Phrommintikul A et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta analysis. Lancet 2007; 369: 381-8;
11. Clemente FM et al. The impact of selecting a high haemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease. A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2009; 169: 1104;
12. Gertz B et al. Epeotin theta: efficacy and safety of iv administration in anaemic hemodialysis patients in the maintenance phase in comparison with epoetin beta. CMRO 2010; 10: 2393;
13. AIOM - Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia. 2009.