

DARBEPOETINA ALFA
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei Farmàcia. ICO Duran i Reynals
12-02-2003

1.- Identificació del fàrmac:

- Darbepoetin alfa solució injectable en xeringues pre-carregades. Presentacions 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150, 300 µg.
- Grup terapèutic: B03XA
- Us Hospitalari
- Conservació: tª 2-8°C i protegir de la llum. Es pot mantenir a tª ambient per un sol període de fins a 7 dies.

2.- Sol·licitud:

- Indicació sol·licitada: Anèmia secundària a quimioteràpia en malalts amb tumors sòlids.

3.- Descripció farmacològica: La darbepoetina alfa (NESP) és una molècula anàloga a la eritropoietina humana re-combinant (rHuEPO). Diferència estructural modificació de la seqüència de aminoàcids, major nombre de centres N-glicosilats, i major contingut en àcid siàlic. Modificacions que tenen com a resultat un augment de la vida mitja, tres vegades més llarga que la EPO humana.

- Obtenció: tècnica de DNA re-combinant produïda en cèl·lules d'ovari de hámster xinès (línia CHO-K1)

3a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **Espanya**

- tractament d'anèmia en pacients amb insuficiència renal crònica (≥ 11 anys)
- tractament d'anèmia en pacients adult amb tumors sòlids (no hematològics) que han rebut quimioteràpia.

➤ **EMEA**

- Ídem.

➤ **FDA**

- Ídem.

3b.- Mecanisme d'acció: regulador primari de la eritropoiesis estimulants la proliferació i diferenciació de les cèl·lules precursors d'eritrocits a nivell de moll d'os.

3c.- Posologia: 2.25µg/Kg/setmana sc (durada aproximada 4 mesos)

3d.- Farmacocinètica

Vida mitja tres vegades superior a la rHuEPO, el que permet augmentar l'interval posològic.

3e.- Efectes adversos

Els efectes adversos més freqüents de NESP son cefalea, hipertensió, edema perifèric, artralgia, trombosi d'accessos vasculars i dolor al lloc d'injecció (incidència entre 1-10% pacients). (Informe tècnic del laboratori).

L'any 2002 és va produir una comunicació de casos de aplasia de cèlules vermelles relacionat amb l'administració de rHuEPO en malalts amb IRC que utilitzaven la via SC detectant-se la presència d'anticossos anti-rHuEPO. Tant la rHuEPO com la NESP són molècules que poden induir la formació d'anticossos anti-rHuEPO. La incidència de casos de sospita de aplasia de cèl.lules vermelles en la administració via subcutània de rHuEPO és 20,06/100.000 pacients any. Fins ara als estudis realitzats amb NESP en malalts amb tumors sòlids no s'ha detectat presència d'anticossos, però la experiència es limitada.

3f.- Interaccions

Els resultats clínics fins ara no indiquen cap interacció. Encara que es deuria de considerar una interacció potencial amb medicaments que s'uneixen al eritrocits, com ciclosporina i tacrolimus. En cas d'administrar concomitantment algun d'aquestos medicaments monitoritzar i ajustar dosi en funció de Hb.

3g.- Contraindicacions

Hipertensió mal controlada

3h.- Administració: IV i SC, igual dosi.

4.- Avaluació d'eficàcia:

(Veure Annex I).

5.- Avaluació de seguretat:

(Veure Annex I).

6.- Avaluació econòmica:

6a.- Cost tractament comparat

fàrmac/Dosi (70Kg)	Cost (€/mes)
NESP 2.25 µg/Kg/ setmana	1189.66
NESP 3µg/Kg/2 setmanes *	782.3
RHuEPO 150U/Kg/3 cops setmana	1200.6

* Mirsching B. et al. Posologia no aprovada a la fitxa tècnica de producte.

6b.- Cost- eficàcia

No existeixen estudis de cost- eficàcia d'utilització de NESP en malalts amb tumors sòlids.
No es calcula la NNT, per no haver diferència en l'eficàcia ni en el cost entre NESP i rHuEPO.

7.- Conclusions:

7a.- Discussió

7b.- Condicions d'utilització a l'ICO

Proposta de Protocol d'utilització.

Inici de tractament. Malalts amb tumor sòlid i quimioteràpia (QTA) en curs.

- 1- Hb<10.5g/dL
- 2- Descartar altres causes d'anèmia (dèficit de Fe, folats o Vit-B12)
- 3- Previsió de continuar amb QTA durant 1.5 mesos (equivalent a 3 cicles clàssics de 3 setmanes)
- 4- Presència de síndrome anèmic.
- 5- Dosi 2.25µg/Kg/setmana sc (durada aproximada 4 mesos).

Seguiment

- A les 6 setmanes d'iniciar NESP es farà hemograma
 - Si increment de Hb <1 g/dL, increment de dosi 50%.
 - Si increment de Hb >2 g/dL, suspendre NESP.
- A les 12 setmanes es fa nova avaluació
 - Si increment de Hb<1g/dL, suspendre el tractament amb NESP
 - Si Hb>13g/dL, suspendre el tractament en qualsevol setmana.
 - Si el tractament es eficaç mantenir-lo fins 1 mes després d'acabar la QTA.

8.- Bibliografia:

Abels RI, Rudnick SA. Erythropoietin: evolving clinical applications. Exp Hematol. 1991 Sep;19(8):842-50.

EMA, scientific discussion Aranesp CPMP/1299/01

MICROMEDEX® Healthcare Series. Monograph of Darbepoetina.

Glaspay J et al. A dose-finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia in patients receiving multicycle chemotherapy. British Journal of Cancer 2001; 84 (suppl. 1): 17-23.

Glaspay JA et al. Darbepoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy. British Journal of Cancer 2002; 87: 268-276.

Hedenus M et al. Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. *British Journal of Haematology* 2002; 119: 79

Mirtsching B et al. Every-2-week darbepoetin alfa is comparable to rHuEPO treating chemotherapy-induced anemia. Results of a comb analysis. *Oncology (Huntingt)* 2002 Oct; 16 (10 Suppl 11): 31-6.

Monografia NESP

Monografia rHuEPO

Smith RE et al. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia of chronic disease associated with cancer. *British Journal of Cancer* 2001; 84 (suppl. 1): 24-30.

Vansteenkiste J et al. Double-Blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute* 2002, Vol. 94; 16: 1211-1220.

Annex I

ASSAIGS DARBEPOETIN ALFA EN MALALTS AMB CÀNCER

Referència	Disseny	N	Malaltia	Dosi	Eficàcia (IC 95%)			Seguretat
Vansteenkise J et al, 2002 (assaig pivotal)	Fase III M,DC, R Temps: 12setmanes	314	Cà. pulmó +QTA (CDDP)	Dosi/Kg/set (sc)	<u>Variable ppl.</u> % malalts transfondits des de setmana 5 fins fi tt	Resposta hematopoiètica	Milloria fatiga 25%	RAMs
				NESP 2.25mcg	27% (20-35)	26% (58-74)	32% (23-40)	Hipertensió: 6% Tromboemb.: 5%
				Placebo	52% (44-66)	24% (16-31)	19% (12-26)	Hipertensió: 4% Tromboemb.: 3%

ASSAIG rHuEPO EN MALALTS AMB CÀNCER

Referència	Disseny	N	Dosi/Kg	Nº pacients reben al menys 1 transfusió després de 3 mesos de QTA
Abels RI et al, 1991	DC, R (rHuEPO vs placebo) Fase III	111 - rHuEPO: 56 - Placebo: 55	150UI/3 cops setmana	- rHuEPO: 15 (26.8%) - Placebo: 31 (56.4%) P >0.005

ASSAIG rHuEPO vs NESP EN MALALTS AMB TUMOR SÒLID

Referència	Disseny	N	Malaltia	Eficàcia			Seguretat		
				Fàrmac Dosi	Eficàcia (IC 95%)				
Glaspys JA et al 2002	Fase I/II M, R Temps: 12 setmanes		T. sòlids +QTA				No diferències significatives en incidència de RAMs.		
Part A		269		NESP Setmanal (µg/Kg)	Temps de resposta (setmanes)	Canvis en Hb 4/13 setmanes (g/dL)		Fatiga	
				2.25	10 (8-indeterminat)	0.8 (0.5-1.25)/ 1.5(0.9-2.2)	Canvi Hb (g/dL)	NESP (%/FACT -F)	EPO alfa (%/FACT-F)
							<0	19/-1	18/0.5
							0-1	22/0	19/3
							1-2	20/2	18/-1
				4.5	7 (6-10)	1.1 (0.7-1.6) / 2.9 (4.1-1.7)	2-3	17/4	25/5.5
			>3	22/5	20/4.5	No presència d'anticossos.			
RHuEPO 150u/Kg 3 cops/set	10 (8-indeterminat)								
Part B		160		NESP quinzenal µg/Kg		Canvis en Hb 4/13 setmanes (g/dL)			
				3		0.6 (0.2-1.1)/ 1.6 (0.7-2.6)			
				5		0.6 (0.1-0.6)/ 2.5(2.1-2.8)			
				7		0.6 (0.2-1.2) / 2.5 (1.7-3.2)			

ASSAIG D'EFICACIA I SEGURETAT DE NESP EN MALALTS AMB TUMORS SÒLIDS

Referència	Disseny	N	Malaltia	Dosi	Eficàcia (IC 95%)				Seguretat			
Smith RE et al 2001	R, ED, M, Temps:12 setmanes	105	Tumor sòlids +QTA	NESP µg/kg/set	Canvi Hb (g/dL)	Transfusió (fins 5 setmanes del fi del tt) % malalts	Fatiga*		RAMs: Fatiga, astènia, edema perifèric, febre, síndrome pseudo- gripal			
							Hb (g/dL)	FACT- Fatigue				
							1.0	1.7 (0.91-2.52)		24 (11-42)	<0	-2.5
							2.25	2.63 (1.54-3.71)		17 (4-41)	0-2	4.5
4.5	2.91 (2.17-3.65)	7 (1-22)	>2	9.0	No presència d'anticossos.							

ASSAIG D'EFICÀCIA I SEGURETATA DE NESP vs PLACEBO EN MALALATS AMB MALALTIES LINFOPROLIFERATIVES

Referència	Disseny	N	Malaltia	Dosi	Eficàcia		Seguretat
Hedenus M et al. 2002	R, M, DC Temps: 12 setmanes	66	Malaltia linfoproliferativa + QTA	NESP µg/kg/set	Canvi Hb (g/dL) (IC 95%)	Transfusió (fins 5 setmanes del fi del tt) % malalts	RAMs més freqüents: Fatiga, nàusees, febre, vòmits. No diferències significatives entre NESP i placebo
				1.0	1.56* (0.13-3.25)	27	
				2.25	1.64* (1.05-2.24)	27	
				4.5	2.46* (1.68-3.24)	15	
				Placebo	1.00 (0.55-1.45)	45	

M: Multicèntric. DC: Doble Cec. O: Obert. R: Randomitzat. Simultani. ED: Escalada de Dosi.