

EPOETINA ZETA

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 12/01/09

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Epoetina zeta

Nom comercial: Retacrit®

Laboratori: Hospira

Grup terapèutic. Denominació: preparacions antianèmiques, eritropoietina

Codi ATC: B03XA01

Via d'administració: intravenosa i subcutània

Tipus de dispensació: HOSPITALARI

Via de registre: centralitzat EMEA

Presentacions per les indicacions d'oncologia:

Solució injectable en xeringa precarregada	Envàs de x unitats	Codi	Cost per unitat PVL + IVA
10.000 UI	6 xeringues	6605172	60,9839€
40.000 UI	6 xeringues	6605189	243,1832€

4.- AREA D'ACCIO FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme de acció.

Epoetina-zeta o SB309 (INN epoetina zeta, nom comercial Retacrit®) s'ha desenvolupat com a producte biològicament similar o biosimilar ("similar biological medicinal product" a Europa o "follow-on biological products" per a la FDA) i el producte de referència indicat per la EMEA és epoetina-alfa.

L'eritropoietina és una glicoproteïna sintetitzada per biotecnologia que estimula, com a factor estimulant de la mitosis i hormona diferenciadora, la formació d'eritròcits a partir de precursors del reservori de cèl·lules mare.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMyPS i EMEA:

- **Tractament de l'anèmia i reducció dels requisits de transfusió en adults que reben quimioteràpia per tumors sòlids, limfoma maligne o mieloma múltiple i que presenten risc de transfusió (indicació objecte de l'informe)**
- **Tractament de l'anèmia simptomàtica associada a insuficiència renal crònica (IRC) en pacients adults i pediàtrics:**
 - pacients pediàtrics i adults sotmesos a hemodiàlisis i en pacients adults sotmesos a diàlisis peritoneal
 - anèmia greu d'origen renal amb símptomes clínics en adults amb insuficiència renal que encara no estan sotmesos a diàlisis

- Per augmentar el rendiment de la sang autòl·loga de pacients inclosos en programa de pre-donació.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Tractament de l'anèmia induïda per quimioteràpia: via subcutània

Dosis inicial 150 UI/Kg 3 cops per setmana o 450 UI/Kg un cop per setmana

Tractament de l'anèmia simptomàtica en pacients adults i pediàtrics amb IRC: via intravenosa. La concentració d'hemoglobina objectiu és de 10-12 g/dL excepte en els pacients pediàtrics (9,5 i 11 g/dL). Evitar l'augment d'hemoglobina superior a 2 g/dL durant un període de 4 setmanes.

Pacients sotmesos a hemodiàlisis:

- Fase de tractament: 50UI/Kg 3 cops per setmana via intravenosa. Si requereixen ajust de dosi s'haurà de realitzar cada 4 setmanes augmentant o reduint 25UI/Kg 3 cops per setmana
- Fase de manteniment: 75-300 UI/Kg/setmana via intravenosa

Pacients sotmesos a diàlisi peritoneal:

- Fase de tractament: 50UI/Kg 2 cops per setmana via intravenosa.
- Fase de manteniment: 25-50 UI/Kg 2 cops per setmana via intravenosa

Pacients adults amb insuficiència renal que encara no es sotmeten a diàlisi.

- Fase de correcció: 50 UI/Kg 3 cops per setmana via intravenosa
- Fase de manteniment: 17-33 UI/Kg 3 cops per setmana via intravenosa

Forma d'administració:

- a. via intravenosa: administrar en mínim 1-5 minuts
- b. via subcutània: no excedir un volum màxim d'1 mL

La posologia i forma d'administració de epoetina-zeta (Retacrit®) és la mateixa que la de epoetina-alfa (Eprex®) per les diferents indicacions.

4.4 Farmacocinètica.

Els paràmetres cinètics són equivalents als de epoetina alfa.

Via intravenosa: semivida=4h en voluntaris sans i 5h en pacients amb insuficiència renal

Via subcutània: Cmax=12-18h. Semivida=24h

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en l'Hospital.

Nom	Epoetina Beta Neorecormon®	Epoetina Alfa Eprex® Epopen®	Darbepoetina Aranesp®	Epoetina Zeta Retacrit®
Presentacions oncològiques	Xeringa precarregada 10000UI, 30000UI	Xeringa precarregada 10000UI, 40.000UI	Xeringa precarregada 150mcg, 300mcg, 500mcg	Xeringa precarregada 10000UI, 40.000UI
Indicacions	<ul style="list-style-type: none"> -Anèmia simptomàtica en pacients adults amb tumors sòlids tractats amb quimioteràpia. - Anèmia simptomàtica en malalts adults amb mieloma múltiple, LNH o LLC que tenen dèficit relativa d'epoetina i estan rebent quimioteràpia -Anèmia simptomàtica associada a la IRC en pacients adults i pediàtrics. - Prevenció de l'anèmia en prematurs amb pes corporal al naixement de 750-1.500 g i una edat gestacional < 34 setmanes. - Augmentar el rendiment de la sang autòloga de pacients inclosos en un programa de pre-donació. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anèmia en malalts adults sotmesos a quimioteràpia. - Anèmia associada a IRC en pacients sotmesos a hemodiàlisi (adults i nens) o diàlisi peritoneal (adults). - Anèmia greu d'origen renal associada a símptomes clínics en adults amb IRC que encara no estan sotmesos a hemodiàlisi. - Augment de producció de sang autòloga en pacients inclosos en programes de pre-donació. - Disminució d'exposició a transfusions de sang al·logènica 	<ul style="list-style-type: none"> - Anèmia associada a la insuficiència renal crònica (IRC) en adults i nens > o igual 11 anys - Anèmia en adults amb tumors no mieloides tractats amb quimioteràpia (QT) 	<ul style="list-style-type: none"> -Tractament de l'anèmia i reducció requisits transfusionals de malalts adults que reben QT per tumors sòlids, limfoma maligne o mieloma múltiple -Anèmia simptomàtica associada a IRC en pacients adults i pediàtrics: sotmesos a hemodiàlisi (pediàtrics i adults) i diàlisi peritoneal (adults) - Anèmia simptomàtica associada a IRC en pacients que encara no estan sotmesos a diàlisi . - augment del rendiment de la sang autòloga de pacients inclosos en un programa de pre-donació
Posologia en oncologia	Via SC Tractament de l'anèmia pràctic per quimioteràpia: dosi inicial 450ui/kg/setmana o 30000 UI/setmana	Via SC 150UI/kg 3 cops per setmana. De forma alternativa pot administrarse a dosis de 450UI/kg/setmana	Via SC 6,75mcg/kg cada 3 setmanes o 2,25mcg/kg cada setmana	Via SC 150UI/kg 3 cops per setmana. De forma alternativa pot administrarse a dosis de 450UI/kg/setmana

5.- EVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

Avaluació dels fàrmacs biosimilars

La EMEA té definits els estudis que es requereixen portar a terme per part del promotor d'un fàrmac biosimilar, per demostrar que és igual de segur i efectiu que el fàrmac biològic referència (veure document guia "Guideline on similar biological medicinal products", Doc Ref CHMP/437/04) i indiquen que s'ha de realitzar estudis no clínics i clínics per demostrar l'equivalència en termes d'eficàcia i seguretat.

Segons el document guia de la EMEA de l'avaluació de eritropoetines recombinants (www.emea.eu) i complementari a l'anterior, els estudis que s'han de realitzar per a la seva autorització són:

- Estudis no clínics: s'han de dissenyar per detectar diferències farmaco-toxicològiques entre el producte biosimilar i el de referència.

- Estudis clínics:

- Estudis de farmacocinètica: les propietats farmacocinètiques s'han de determinar utilitzant la via subcutània i al intravenosa en voluntaris sans.
- Estudis de farmacodinàmia: s'estudiarà la relació dosi resposta. S'establirà com a resposta l'augment de reticulòcits
- Estudis d'eficàcia: s'ha de demostrar l'equivalència en mínim dos estudis doble cec randomitzat en fase de correcció i fase de manteniment. L'ajust de dosi ha d'estar predefinit per obtenir uns nivells d'hemoglobina diana d'acord amb la pràctica clínica habitual.

Població d'estudi: la sensibilitat als efectes de la epoetina és major en els malalts amb dèficit d'epoetina que en situacions de no-dèficit i és també depenent de la resposta en la mèdula òsea, Conseqüentment, la indicació de la EMEA, és que *la població diana d'estudis d'equivalència han de ser els malalts amb insuficiència renal ja que donaran el model més sensible. La demostració d'eficàcia i seguretat en anèmia d'origen renal pot permetre l'extrapolació a altres indicacions del fàrmac patró si estan apropiadament justificades pel promotor.*

-Objectius primaris de la fase de correcció: proporció de pacients que assoleixen una concentració d'hemoglobina diana.

-Objectius primaris de la fase de manteniment: proporció de pacients que mantenen nivells d'hemoglobina predefinitos sense transfusions sanguínies.

S'ha de demostrar l'equivalència en la via d'administració SC i IV, i es millor que es realitzi a través d'estudis separats, per exemple en estudi de correcció de l'anèmia en població pre-dialísi utilitzar la via SC i en estudi de manteniment en població en hemodiàlisi utilitzar la via IV.

Les dades de seguretat s'extrauran dels estudis d'eficàcia. S'hauran de tenir dades comparatives d'immunogenicitat durant mínim 12 mesos.

Es realitzà una recerca al Pubmed (15/12/08) i es disposen del informes EPAR de la EMEA que es basen en dos assajos clínics pivotals en malalts amb IRC (estudis 04-05 i 04-04) i 1 assaig clinic no controlat en pacients amb càncer i anèmia induïda per quimioteràpia (QT) (estudi 441-54-04-46-0000).

5.1 Assajos clínics disponibles per la indicació clínica avaluada

Els dos estudis pivotals són l'estudi 04-05 (fase de correcció) i 04-04 (fase de manteniment).

- **Estudi 04-05. Fase correcció en IRC.** (Krivoshiev S et al)

Estudi on s'estudia l'equivalència terapèutica d'epoetina zeta per corregir les concentracions d'hemoglobina en pacients amb anèmia i en hemodiàlisi crònica. Els pacients van ser randomitzats a rebre epoetina zeta o alfa via IV en una proporció 1:1.

Taula 1. Estudi 04-05

Referència: Krivoshiev S et al. *Curr Med Op.* 2008;24(5):1407-1415. Fase de correcció

Estudi per avaluar l'equivalència terapèutica de l'administració IV respecte el producte de referència en pacients hemodialitzats amb anèmia d'origen renal en tractament amb epoetina o no:

-Nº de pacients: 609

-Disseny estudi fase III, randomitzat, doble cec multicèntric.

-Tractament grup actiu i tractament grup control: epoetina zeta o alfa (1:1)

-Posologia: 1000 UI o 2000 UI via IV tres cops per setmana (si la dosis necessària era < 3 x 1000 UI, s'administrava menys de tres cops per setmana)

-Objectius primaris: dosi mitja/Kg durant les últimes quatre setmanes de tractament i mitja d'hemoglobina durant les últimes quatre setmanes de tractament

-Objectius secundaris: proporció de pacients amb hemoglobina ≥ 11 g/dL en dos mostres consecutives sense cap transfusió sanguinària en els tres mesos previs, augment d'hemoglobina a la setmana 0 i 24, proporció de pacients amb hemoglobina 11g/dL durant mínim 4 setmanes (hemoglobina mantinguda), dosi setmanal/Kg durant les 4 setmanes, hemoglobina mitja durant 4 setmanes, proporció de pacients amb increments d'hemoglobina > 1g/dL durant 4 setmanes, mesures d'hemoglobina >10 g/dL, % mesures hematòcrit > 30% i proporció de pacients amb transfusions sanguínies

-Criteris de inclusió: pacients en hemodiàlisi (17-85 anys) amb hemoglobina basal <9 g/dL en tractament amb epoetina o no

-Criteris de exclusió: contraindicació del test, deficiència de ferro malgrat la suplementació, anèmia refractària, trastorns de la coagulació, plaquetes <100x10⁹/L, deficiència d'àcid fòlic i/o vitamina B12, fibrosis de MO diagnosticada, canvis importants del règim de diàlisi, augment de CRP > 10mg/dl durant mínim 2 setmanes, hemorràgia aguda o recentment documentada, manca de resposta a epoetina, hipersensibilitat a epoetina, dosi d'epoetina > 3x200UI/Kg/setmana, hipersensibilitat a la albúmina, anticossos anti-epoetina, hipertensió incontrolada, IAM, ACV, angina inestable, bypass arterial, ICC, embolisme pulmonar, trombosi venosa profunda, o altres events tromboembòlics durant els 6 mesos previs, epilèpsia coneguda, cirrosi hepàtica, intoxicació per alumini, hemòlisi clínicament important i/o pèrdua de sang oculta, tumors malignes, malnutrició important, embaràs o lactància

-Pèrdues: 63 (10.34%)

-Tipus d'anàlisi: IC 95%

Resultats

Variable avaluada	Tract estudiat N = 305		Tract control N = 304		p
	mitja	SD	mitja	SD	
Resultats principal					
-Hb durant les últimes 4 setmanes (g/dL)	11,61	1,27	11,63	1,37	
-Dosi mitja UI/setmanal/Kg	182,20	118,11	166,14	109,85	
Resultats secundaris					
-proporció de pacients amb èxit	84,2%		85,8		
-increment d'hemoglobina: setmana 0 (g/dL)	8,07	0,79	8,04	0,79	
setmana 24 (g/dL)	11,6	1,37	11,61	1,44	
-proporció de pacients amb Hb sostinguda (n)	86,4% (236)		84,7% (227)		
-Mitja hematòcrit durant 4 setmanes	35,6%				
-proporció de pacients amb increments Hb>1 g/dL durant 4 setmanes	270		265		n.s.
-% mesures Hb>10 g/dL	64,3%		65,7%		
-% mesures hematòcrit >30%	68,6%		69,7%		n.s.
-proporció de pacients amb transfusions (n)	10		13		n.s.

L'equivalència amb el fàrmac de referència no es pot confirmar en base a la dosi utilitzada ja que la dosi del producte estudiat va ser un 10% major que la del fàrmac de referència. Malgrat les diferències en les dosis, no es van afectar els nivells d'hemoglobina.

- **Estudi 04-04. Fase manteniment en IRC** (Wisemann V et al)

En l'estudi **04-04** es vol demostrar l'equivalència terapèutica pel manteniment de les concentracions d'hemoglobina en pacients amb anèmia d'origen renal i en hemodiàlisi. Durant el període de reclutament s'administrà epoetina alfa IV d'1-3 cops per setmana. En el període doble cec s'administrà epoetina zeta o alfa IV 1-3 cops per setmana.

Taula 2. Estudi 04-04

Referència: Wisemann V et al. Curr Med Op. 2008;24(3):625-637. Fase de manteniment

Estudi per avaluar l'equivalència terapèutica de l'administració IV respecte el producte de referència en pacients amb anèmia d'origen renal per mantenir les concentracions d'hemoglobina

-Nº de pacients: 313

-Disseny estudi fase III, randomitzat, doble cec multicèntric. Primera fase obert per assolir concentracions d'hemoglobina diana. Segona fase doble cec: administració d'epoetina alfa o zeta 1 o 3 cops per setmana després de la diàlisi.

-Tractament grup actiu i tractament grup control: epoetina zeta o epoetina alfa

-Objectius primaris: canvi intraindividual de la mitja de dosi setmanal/Kg, canvi intraindividual de la mitja d'hemoglobina.

-Objectius secundaris: mitja hematòcrit, proporció de pacients amb canvis permanents dels nivells d'hemoglobina > 1g/dL, proporció de pacients amb canvis transitoris d'hemoglobina > 1g/dL, proporció de pacients amb canvis dosi permanent, proporció de pacients amb canvi de dosi transitori, proporció de pacients amb mesures d'hemoglobina per fora de l'interval objectiu i incidència de transfusions.

-Objectius de seguretat: incidència de la formació d'anticossos anti epoetina, taxa de tolerància o avaluació d'efectes adversos

-Criteris de inclusió: pacients en hemodiàlisi (18-75 anys) amb IR terminal i anèmia d'origen renal tractats amb epoetina durant mínim 3 mesos, diàlisi durant mínim 3 mesos.

-Criteris de exclusió: contraindicació del test, deficiència de ferro, síndrome mielodisplàsic, trastorns de la coagulació, plaquetes <100x10⁹/L, deficiència d'àcid fòlic i/o vitamina B12, fibrosis de MO diagnosticada, canvis importants del règim de diàlisi, augment de CRP > 10mg/dl durant mínim 2 setmanes, hemorràgia aguda o recentment documentada, transfusió en els últims 3 mesos, manca de resposta a epoetina, hipersensibilitat a epoetina, dosi d'epoetina >3x200UI/Kg/setmana, hipersensibilitat a la albúmina, anticossos anti-epoetina, hipertensió incontrolada, IAM, ACV, angina inestable, bypass arterial, ICC, embolisme pulmonar, trombosi venosa profunda, o altres events tromboembòlics durant els 6 mesos previs, epilèpsia coneguda, cirrosi hepàtica, intoxicació per alumini, hemòlisi clínicament important i/o pèrdua de sang oculta, tumors malignes, malnutrició important, embaràs o lactància, malalties mentals i físiques greus, alcoholisme o drogues d'abús

-Pèrdues: 31 (9.90%)

-Tipus d'anàlisi: IC95% de la variació intraindividual amb ANOVA

Resultats

Variable avaluada	Tract estudiat N=157		Tract control N = 158		IC 95% de la diferència	p
	mitja	SD	mitja	SD		
Objectius primaris						
-Mitja Hb	11,35	0,76	11,54	0,65	0.09-0.28	
-Dosi mitja UI/Kg/setmana	92,68	62,60	92,58	64,31	-4.76-4.29	
Objectius secundaris						
-Mitja hematocrit	34,30	2.52	34,87	2.15	0.28-0.85	n.s.
-proporció de pacients amb canvi de conc. hemoglobina > 1g/dl	10.5%		11.3%			
-proporció de pacients amb canvi de dosi						
Permanent	39.3%		41%			n.s.
Transitori	59%		64.9%			n.s.
-valors d'hemoglobina fora de l'interval (10.5-12.5)	32.6%		36.4%			n.s.
-Incidència de transfusions (n)	3		2			

L'epoetina zeta és equivalent a l'epoetina alfa en el manteniment dels nivells d'hemoglobina. La tolerància dels dos fàrmacs va ser similar.

- **Estudi 441-54-04-46-0000. Malalts oncològics**

Assaig clínic de seguretat no controlat amb un únic braç en que l'objectiu principal és descriure de la incidència d'events tromboembòlics al llarg de 12 setmanes de tractament amb epoetina zeta. Es descriu en l'avaluació de seguretat (apartat 6.1.).

5.2. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

-Validesa interna. Limitacions de disseny i/o comentaris:

Els estudis pivotals estan definits com a assajos d'equivalència comparat amb l'estàndard de tractament, epoetina alfa, en malalts amb IRC i hemodiàlisis .

El valor delta per la variable dosi/Kg i mitja d'hemoglobina en les últimes 4 setmanes és adequat en base a estudis amb epoetina alfa en aquesta indicació. L'equivalència amb el fàrmac de referència no es pot confirmar en base a la dosi utilitzada ja que la dosi del producte estudiat va ser un 10% major que la del fàrmac de referència. Malgrat les diferències en les dosis, no es van afectar els nivells d'hemoglobina.

-Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica de l'hospital:

El comparador en els estudis és l'estàndard de tractament amb la posologia habitual i la indicació de pacients amb anèmia i hemodiàlisis , epoetina alfa. Les variables avaluades d'eficàcia en els estudis són les utilitzades en la clínica habitual en aquesta indicació.

Limitacions: no s'han realitzat estudis controlats de bioequivalència en oncologia ni per via subcutània. El fet que la població estudiada no és la població diana en el nostre hospital és la limitació més important. Els dos assajos només s'ha avaluat l'epoetina zeta en insuficiència renal. Tampoc hi ha informació en pediatria, diàlisis peritoneal o en pacients que no estan en hemodiàlisis o en autodonació.

La utilització de la via IV en lloc de la SC ve determinada perquè en el moment de la realització dels assaigs clínics la via SC de la epoetina alfa no es podia utilitzar per l'alerta de aplàsia pura de cèl.lules vermelles (veure punt 6.1.) Encara que el promotor indica que els resultats via intravenosa de la seva eficàcia i cinètica similar fan assumir l'eficàcia de la via subcutània, aquest aspecte de la via d'administració també limita la validesa dels resultats.

Al propi informe EPAR s'indica que l'eficàcia i seguretat d'epoetina zeta per via SC no s'ha demostrat en malalts immunocompetents, per això només es presenta la via IV en IRC. Però no es pot considerar que l'estudi en malalts oncològics demostrí la equivalència a epoetina alfa, ja que no es un estudi controlat comparatiu.

-Rellevància clínica dels resultats: nivell d'evidència 1 en pacients amb insuficiència renal i per via IV vs epoetina alfa (Delgado i cols), però menor nivell d'evidència en pacients amb càncer i per via SC.

5.3 Avaluació de fonts secundàries

-Avaluacions prèvies per organismes independents:

- Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. (9/6/2008)

Segons SMC l'epoetina zeta s'ha aprovat per la seva utilització en el tractament de l'anèmia associada a insuficiència renal crònica en pacients adults i pediàtrics en hemodiàlisis i diàlisis peritoneal i pel tractament de l'anèmia d'origen renal en adults que encara no estiguin en hemodiàlisis. Els estudis clínics en malalts adults en hemodialisis han demostrat que l'eficàcia clínica d'epoetina zeta és comparable a la epoetina alfa en la correcció i manteniment dels nivells d'hemoglobina.

Dels estudis conclouen que només s'ha estudiat l'administració via intravenosa i que no hi ha informació en pediatria, diàlisi peritoneal o en pacients que no estan en diàlisi. No es pot administrar via subcutània ja que no hi ha dades suficients sobre el risc de desenvolupar aplàsia induïda per anticossos anti-eritropoiesi.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

En els estudis realitzats amb epoetina zeta fins a la comercialització, els efectes adversos descrits són similars a epoetina alfa, destacant per la seva incidència les erupcions cutànies inespecífiques i els símptomes pseudogripals, i per la seva importància i transcendència els episodis trombòtics i vasculars. La reacció més freqüent però observada durant el tractament és l'augment de la pressió arterial o empitjorament de la hipertensió existent. En la taula adjunta s'exposa la incidència comparada de efectes adversos en els dos estudis.

<i>Variable de seguretat avaluada en l'estudi</i>	<i>Tract estudiat</i>	<i>Tract control</i>
Fase de correcció	N=305	N=304
-Infecció	12.5 %	12.8%
-Desordres vasculars (hipertensió)	8.5 %	8.9 %
-EA gastrointestinals	11.7 %	6.3 %
-EA neurològics	8.2 %	6.3 %
Fase de manteniment	N=157	N=158
-Infecció	26.5%	23.6%
-EA neurològics	6.4%	8.0%
-EA cardíacs	6.1%	5.4%
-EA vasculars	5.4%	8.0%
-EA pulmonars	8.6%	7.7%
-EA gastrointestinals	13.7%	9.3%
-EA musculoesquelètics	8.6%	9.3%
-Sobredosificació	11.2%	12.5%

- **Estudi 441-54-04-46-0000.**

Assaig clínic de seguretat no controlat amb un únic braç en que l'objectiu principal és descriure de la incidència d'events tromboembòlics al llarg de 12 setmanes de tractament amb epoetina zeta.

Taula 3. Estudi 441-54-04-46-0000.		
Malalts amb càncer i anèmia per QT		
-Nº de pacients: 261		
-Disseny estudi: assaig clínic de seguretat no controlat amb un únic braç		
-Tractament grup actiu epoetina zeta		
-Objectius primaris: informació de la incidència d'events tromboembòlics al llarg de 12 setmanes de tractament amb epoetina zeta-		
-Criteris de inclusió: pacients amb càncer (tumors sòlids, limfoma o mieloma múltiple) amb Hb<10g/dl		
-Pèrdues: 90		
Resultats		
<i>Variable avaluada</i>	<i>Tract estudiat N=261</i>	
	<i>mitja</i>	<i>SD</i>
<i>Objectius eficàcia</i>		
-Mitja elevació Hb	502,7	151,08
-Dosi mitja UI/Kg/setmana		
<i>Objectius seguretat</i>		
<i>Incidència events tromboembòlics</i>	3,9%	

- **Immunogenicitat. Aparició d'anticossos neutralitzants anti-eritropoietina.**

La importància màxima dels aspectes de immunogenicitat sorgeix a partir de la publicació d'incidències relacionades amb anticossos, en concret l'aplàsia pura de cèl.lules vermelles detectada al 2000 i probablement relacionada amb petits canvis en la formulació i presentació d'una epoetina, epoetina alfa (Casadevall et al). Per això en els estudis amb epoetina zeta es recull de manera específica aquest paràmetre, basal i post-tractament.

En l'estudi de correcció (Krivoshiev et al) 11 pacients (7 pacients del grup epoetina zeta i 4 pacients del grup epoetina alfa) i 3 en el de manteniment (es desconeix la distribució ja que va ser creuat) van presentar anticossos anti-eritropoietina en el període basal però cap pacient va desenvolupar durant l'estudi anticossos i no hi van haver casos d'aplàsia de cèl.lules pures. Es va fer seguiment fins 12 mesos.

6.3. Precaucions d'ús en casos especials

-Precaucions: les epoetines són factors de creixement que estimulen la producció d'eritròcits. Els receptors d'erpoetina poden expressar-se en la superfície d'algunes línies cel·lulars malignes, per tant, com tots els factors de creixement, poden estimular el creixement d'algun tipus de tumor.

Cal recordar les alertes publicades als últims anys referents a aquest risc. L'EMEA va **publicar l'última alerta al Juny del 2008 i la FDA al gener del 2008, alerta de seguretat aplicable a totes les epoetines**. En ella s'indica que:

- La prescripció d'epoetines pel tractament de l'anèmia en malalts amb càncer s'ha de realitzar només a malalts en que l'anèmia tingui associada símptomes i impacte en el seu estat de salut
- La transfusió és l'opció preferida pel tractament de l'anèmia en malalts amb bon pronòstic. Les epoetines han de ser només utilitzades quan el benefici en termes de preferència del malalt clarament sigui superior al risc d'empitjorar el pronòstic del càncer
- Els pacients que estan rebent epoetines i que mostren preocupació han de parlar amb el seu metge

Davant la importància d'aquesta alerta es van realitzar diferents mesures a l'ICO, incloses:

1. Màxima difusió d'aquesta alerta als facultatius de l'ICO per tal es prenguin les mesures corresponents en la prescripció d'epoetines, de informació als malalts i de valoració dels riscos de manera conjunta amb el malalt
2. Recomanar la discussió de l'alerta en les sessions clíniques dels serveis
3. Analitzar i discutir el tema en la Comissió Farmacoterapèutica
4. Incorporar la sol·licitud de consentiment informat en la prescripció de epoetines

La introducció de epoetines biosimilars incorpora un punt de major confusió, més quan en el cas d'epoetina zeta no s'ha realitzat estudis controlats en malalts amb càncer.

-Contraindicacions:

- o Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients
- o Pacients a qui els aparegui aplàsia eritrocitària pura després del tractament amb epoetina
- o Hipertensió arterial no controlada

- o En la indicació augmentar el rendiment de sang autòloga: infart de miocardi o accident cerebrovascular en el mes anterior al tractament, angina inestable, augment del risc de trombosi venosa profunda
- o Pacients que no puguin rebre profilaxis antitrombòtica adequada

-Interaccions: no existeixen evidències que indiquin que el tractament amb eritropoietina alteri el metabolisme d'altres medicaments. Malgrat això, degut a que la ciclosporina s'uneix als eritròcits, existeix la possibilitat d'interacció amb altres medicaments. Si s'administra eritropoietina de forma concomitant a ciclosporina, s'han de controlar les concentracions sanguínies i ajustar la dosi segons l'elevació de l'hematòcrit.

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Comparació de costes del tractament avaluat en front a altea/es alternativa/es			
	Medicament		
	Epoetina Zeta 40.000ui	Epoetina beta 30.000ui	Darbepoetina 150mcg 500mcg
Preu unitari (PVL+IVA)	243,18€		150mcg 259,67 500mcg 901,99
Posologia	40.000ui/setmanal x4 setmanes	30.000ui/setmanal X 4 setmanes	150mcg/setmanal x 4 set o 500mcg/cicle de QT

*Preu unitari a 12/2008. En el cas de considerar-se equivalents per la CFT, s'obriria concurs i la conseqüent negociació, oberta a tots els laboratoris.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Guideline on similar biological medicinal products, Doc Ref CHMP/437/04
- Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins. Doc Ref EMEA/CHMP/BMWP/94526/2005 Corr
- Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Doc Ref EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006.
- Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process.
- ICHQ5E. Comparability of biochnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. www.fda.gov/cder/guidance
- FDA Guidance concerning demonstration of comparability of human biological products, including therapeutic biotechnology-derived products. DHHD/FDA/CBER/CDER 4/1996. www.fda.gov/cder/guidance
- Delgado O i cols. Equivalencia terapèutica: concepto y niveles de evidencia. Medicina Clínica 2007; 129: 736-45.
- Scientific Discussion EMEA Retacrit 2008. (www.emea.eu).
- FDA (www.fda.gov).
- Krivoshiev S et al on behalf of the epoetin zeta study group. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and effects of epoetin alfa in the correction of renal anemia. Curr Med Res and Opin 2008; 24: 1407-1415.

- Wisemann V et al on behalf of the epoetin zeta study group. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta to epoetin alfa in the maintenance phase of renal anaemia treatment. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 625-637.
- Casadevall N, Dupuy E, Molho-Sabatier P et al. Autoantibodies against erythropoietin in a patient with pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 1996; 334: 630-3
- Casadevall N et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-75.
- Frank RG. Regulation of follow-on biologics. *N Engl J Med*. 2007 Aug 30;357(9):841-3.
- Kingham RF, Lietzan E. Current regulatory and legal considerations for follow-on biologics. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Nov;84(5):633-5.
- Dudzinski DM, Kesselheim AS. Scientific and legal viability of follow-on protein drugs.. *N Engl J Med*. 2008 Feb 21;358(8):843-9.
- Johnson PE. Implications of biosimilars for the future. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Jul 15;65(14 Suppl 6):S16-22.
- Locatelli F, Roger S. Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct;21 Suppl 5:v13-6. Review.
- Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the "next generation". *Nephrol Dial Transplant*. 2005 May;20 Suppl 4:iv31-36. Review.
- Food and Drug Administration (www.fda.gov). Information for Healthcare Professionals. 1/2008
- Food and Drug Administration (www.fda.gov). Information for Healthcare Professionals. 3/2007
- Questions and answers on epoetins and the risk of tumour growth and blood clots in the veins. Doc Ref EMEA/CHMP/333962/2008.