

# EPOETINA THETA

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia  
Data 17/12/10

## 1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L'INFORME

**Fàrmac:** Epoetina theta

**Indicació clínica sol·licitada:** Tractament de l'anèmia associada a la insuficiència renal crònica, reducció dels requisits de transfusió en adults que reben quimioteràpia.

## 2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCES D' AVALUACIÓ

**Justificació de la sol·licitud:** Avaluació per part de la Comissió Farmacoterapèutica d'epoetina theta, per valorar la seva equivalència amb el fàrmac de referència en eficàcia i seguretat en el context del concurs – Acord Marc CHC1/10

**Data recepció de la sol·licitud:** 11/2010

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Epoetina theta

**Nom comercial:** Eporatio®

**Laboratori:** Ratiopharm GmbH

**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	Unitats per envàs	Codi Nacional	Cost per unitat PVL + IVA
20.000 UI	1 xeringa	6639009	173,97
30.000 UI	1 xeringa	6639023	260,55

## 4.- AREA D'ACCIO FARMACOLÒGICA.

### 4.1 Mecanisme de acció.

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: 23/07/2009

- Tractament de l'anèmia simptomàtica en pacients adults amb neoplàsies no mieloides tractats amb quimioteràpia (indicació objecte de l'informe).

- Tractament de l'anèmia simptomàtica associada a insuficiència renal crònica (IRC) en pacients adults.

-FDA: no avaluat

#### **4.3 Posologia, forma de preparació i administració.**

##### Tractament de l'anèmia induïda per quimioteràpia: via subcutània

Dosis inicial de 20.000 UI, independentment del pes, un cop per setmana. Es pot incrementar a 40.000 UI/setmana si al cap de 4 setmanes els valors d'hemoglobina no han augmentat almenys 1g/dl. Si després de 4 setmanes addicionals de tractament, l'augment és encara insuficient es pot considerar un augment de dosi setmanal a 60.000 UI.

La dosi màxima no ha d'excedir de 60.000 UI per setmana.

Tractament de l'anèmia simptomàtica en pacients adults amb IRC: La concentració d'hemoglobina objectiu és de 10-12 g/dL. Cal evitar l'augment d'hemoglobina superior a 2 g/dL durant un període de 4 setmanes.

##### **via subcutània:**

- Fase de correcció: 20 UI/kg 3 cops per setmana. La dosi pot incrementar-se a 40 UI/kg després de 4 setmanes. Es podran fer increments a intervals mensuals del 25% de la dosi inicial.
- Fase de manteniment: Els ajusts de dosi es realitzaran en intervals de 4 setmanes en un 25% per tal de mantenir els nivells individuals òptims entre 10g/dl i 12g/dl.

##### **via intravenosa, pacients en hemodiàlisi:**

- Fase de correcció: 40UI/Kg 3 cops per setmana. La dosi pot incrementar-se després de 4 setmanes a 80 UI/kg 3 cops per setmana. Es poden realitzar increments mensuals del 25%.
- Fase de manteniment: Els ajusts de dosi es realitzaran en intervals de 4 setmanes en un 25%

Per a les 2 vies d'administració la dosi màxima no hauria d'excedir de 700 UI/kg per setmana.

##### Forma d'administració:

-via subcutània: la dosi setmanal pot administrar-se com a injecció única a la setmana o 3 cops per setmana.

-via intravenosa: els pacients estables en el règim de 3 cops a la setmana poden passar a una administració de 2 cops per setmana. Administrar en mínim 1-5 minuts

#### **4.4 Farmacocinètica.**

No s'han dut a terme estudis d'absorció, distribució, metabolisme i eliminació. Es considera acceptable ja que aquests paràmetres ja són coneguts per les epoetines.

Via subcutània: Després de la injecció subcutània en voluntaris sans en tres llocs diferents (avantbraç, abdomen i cuixa) es van observar nivells de perfils plasmàtics similars, tot i que l'extensió de l'absorció (AUC) va ser lleugerament superior a l'abdomen.

C<sub>max</sub>=10-14h. Semivida=34h en pacients amb IRC, i 28h en pacients amb càncer rebent quimioteràpia.

Via intravenosa: semivida=4h.

**4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació.**

Nom	Epoetina Beta Neorecormon®	Epoetina Alfa Eprex® Epopen®	Darbepoetina Aranesp®	Epoetina theta Eporatio®
Presentacions oncològiques	Xeringa precarregada 10000UI, 30000UI	Xeringa precarregada 10.000UI, 40.000UI	Xeringa precarregada 150mcg, 300mcg, 500mcg	Xeringa precarregada 20.000 UI, 30.000 UI
Indicacions	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anèmia simptomàtica en pacients adults amb tumors sòlids tractats amb quimioteràpia.</li> <li>- Anèmia simptomàtica en malalts adults amb mieloma múltiple, LNH o LLC que tenen dèficit relativa d'epoetina i estan rebent quimioteràpia.</li> <li>-Anèmia simptomàtica associada a la IRC en pacients adults i pediàtrics.</li> <li>- Prevenció de l'anèmia en prematurs amb pes corporal al naixement de 750-1.500 g i una edat gestacional &lt; 34 setmanes.</li> <li>- Augmentar el rendiment de la sang autòloga de pacients inclosos en un programa de pre-donació.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anèmia en malalts adults sotmesos a quimioteràpia.</li> <li>- Anèmia associada a IRC en pacients sotmesos a hemodiàlisis (adults i nens) o diàlisis peritoneal (adults).</li> <li>- Anèmia greu d'origen renal associada a símptomes clínics en adults amb IRC que encara no estan sotmesos a hemodiàlisis.</li> <li>- Augment de producció de sang autòloga en pacients inclosos en programes de pre-donació.</li> <li>- Disminució d'exposició a transfusions de sang al·logènica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anèmia associada a la insuficiència renal crònica (IRC) en adults i nens &gt; o igual 11 anys</li> <li>- Anèmia en adults amb tumors no mieloides tractats amb quimioteràpia (QT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anèmia simptomàtica associada a insuficiència renal crònica en pacients adults.</li> <li>- Anèmia en adults amb tumors no mieloides tractats amb quimioteràpia (QT).</li> </ul>
Posologia en oncologia	Via SC Tractament de l'anèmia per quimioteràpia: dosi inicial 450UI/kg/setmana o 30.000 UI/setmana	Via SC 150UI/kg 3 cops per setmana. De forma alternativa pot administrar-se a dosis de 450UI/kg/setmana	Via SC 6,75mcg/kg cada 3 setmanes o 2,25mcg/kg cada setmana	Via SC 20.000 UI/setmana que es pot incrementar a 40.000 UI a les 4 setmanes.

## 5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

Per a l'autorització de l'epoetina theta la sol·licitud no va ser com a "similar biological medicinal product" (fàrmac biosimilar), sinó que va ser una sol·licitud completa i independent, tot i així ens remetim a la normativa per a l'avaluació dels fàrmacs biosimilars i específicament a la de les epoetines ja que creiem que els criteris utilitzats són igualment vàlids en aquesta avaluació.

### 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](http://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 farmadina: 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 medul·la òssia, 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 predefinit sense transfusions sanguínies.

S'ha de demostrar l'equivalència en la via d'administració SC i IV, i és 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.

## 5.1 Assajos clínics disponibles per la indicació clínica avaluada

Es realitzà una recerca al Pubmed (10/11/10) i es disposa de l'informe EPAR de la EMEA que es basa en 6 assajos clínics pivotals de fase II i III en malalts amb IRC (estudis: XM01-04, XM01-05, XM01-06, XM01-07, XM01-08, XM01-09) i 3 assajos clínics de fase III en pacients amb càncer i anèmia induïda per quimioteràpia (QT) (estudis: XM01-21, XM01-22, XM01-23).

- **Estudis XM01-21, XM01-22, XM01-23 en malalts oncològics**

S'han dut a terme 3 estudis en fase III:

- a) L'estudi XM01-21 avalua l'eficàcia i seguretat d'epoetina theta comparada amb placebo i epoetina beta en pacients amb tumors sòlids rebent quimioteràpia basada en platí.
- b) L'estudi XM01-22 va incloure pacients amb tumors sòlids o tumors hematològics no mieloides.
- c) L'estudi XM01-23 va incloure pacients amb mieloma múltiple, limfoma no-Hodgkin i leucèmia limfocítica crònica i amb deficiència endògena d'eritropoetina (la indicació buscada amb aquest darrer estudi es va retirar i l'assaig es va finalitzar prematurament).

Els tres estudis són multinacionals, multicèntrics, randomitzats, controlats amb placebo, doble cecs, de grups paral·lels per demostrar la superioritat en quant a eficàcia d'epoetina theta versus placebo.

### Taula 1. Estudis XM01-21, XM01-22, XM01-23

<p>XM01-21: Eficàcia i seguretat d'epoetina theta en pacients amb tumors sòlids rebent QT amb platí.</p> <p>XM01-22: Eficàcia i seguretat d'epoetina theta en pacients amb tumors sòlids o hematològics no mieloides, rebent QT no basada en platí.</p> <p>XM01-23: Eficàcia i seguretat d'epoetina theta en pacients amb limfoma no Hodgkin, LMC, o mieloma múltiple, amb deficiència endògena d'epoetina rebent QT.</p> <p>-<i>Nº de pacients</i>: XM01-21: 223, XM01-22: 186, XM01-23: 177</p> <p>-<i>Disseny</i>: fase III, randomitzats, doble cec, multicèntrics.</p> <p>-<i>Tractament grup actiu i tractament grup control</i>: epoetina theta o placebo (1:1), en l'estudi XM01-21 s'inclou un tercer grup de tractament amb epoetina beta (randomització 1:1:1).</p> <p>-<i>Posologia</i>: dosi inicial de 20.000 UI/setmana SC, incrementable a 40.000 UI/setmana si no s'assolia una resposta òptima en 4 setmanes, i després incrementable a 60.000 UI/setmana. En l'estudi XM01-21 els pacients de la branca d'epoetina beta van rebre una dosi inicial de 450 UI/kg/setmana repartida en 3 dosis (3x 150 UI/kg)</p> <p>-<i>Objectius primaris</i>: Nombre de pacients amb resposta completa, definit com un increment d'Hb &gt; 2g/dl des del basal sense haver rebut transfusions en les 4 setmanes prèvies.</p> <p>-<i>Objectius secundaris</i>: nombre de pacients amb resposta parcial (increment <math>\geq</math> 1g/dl), nombre de pacients amb resposta completa amb la dosi inicial que no ha requerit un ajust de dosi, nombre de pacients amb resposta parcial que no han requerit ajust de dosi, nombre de pacients que han rebut una o més transfusions i nombre d'unitats transfoses, canvis en nivells d'Hb, hematòcrit i reticulòcits, qualitat de vida, dosi d'epoetina theta (i beta, XM01-21) en el moment de la resposta parcial o completa. El tractament amb Ferro era permès.</p> <p>-<i>Criteris d'inclusió</i>: pacients amb anèmia i Hb basal <math>\leq</math> 11,0 g/dl. XM01-21 pacients amb tumors sòlids amb QMT basada en platí, amb almenys 2 cicles de QMT. XM01-22 amb tumors sòlids o hematològics no mieloides rebent QMT no basada amb platí. XM01-23 pacients amb grau baix de limfoma no Hodgkin, leucèmia limfocítica crònica, o mieloma múltiple rebent QMT.</p> <p>-<i>Criteris d'exclusió</i>: pacients tractats amb epoetina durant les últimes 4 setmanes, presència d'anticossos anti epoetina, més de 2 transfusions d'hematies en les 4 setmanes prèvies a la inclusió o qualsevol transfusió d'hematies en les 2 setmanes prèvies, esperança de vida &lt; 3 mesos. QMT en els últims 7 dies, radioteràpia afectant medul·la òssia o cirurgia en els últims 14 dies. XM01-21: pacients amb qualsevol desordre hematològic causant d'anèmia, càncer de cap i coll i hipertensió severa no controlada. XM01-22: leucèmia aguda, tumors mieloides i càncer de cap i coll. XM01-23: anèmia d'origen desconegut, sagnat actiu o crònic.</p> <p>-<i>Perdues</i>: XM01-21: 42 (18,8%), XM01-22: 25 (13,4%), XM01-23: 31 (17,5%).</p> <p>-<i>Període de tractament XM01-21</i>: 12 setmanes</p> <p>-<i>Tipus d'anàlisi</i>: per intenció de tractar.</p>
--

<b>Resultats</b>							
<b>Variable avaluada</b>	<b>XM01-21 (N=223)</b>			<b>XM01-22(N=186)</b>		<b>XM01-23 (N=177)</b>	
	<b>Epo theta N=76</b>	<b>Placebo N=74</b>	<b>Epo beta N=73</b>	<b>Epo theta N= 95</b>	<b>Placebo N=91</b>	<b>Epo theta N=90</b>	<b>Placebo N=87</b>
<b>Variable primària</b> -nombre de pacients amb resposta completa sense transfusions en les 4 setmanes prèvies <ul style="list-style-type: none"> <li>Diferència amb Epo theta: p=</li> <li>Odds ratio (95% CI)</li> </ul>	50 (65,8%)	15 (20,3%)	52(71,2%)	69 (72,6%)	23(25,3%)	58 (64,4%)	23 (26,4%)
		p<0,0001	Ns (p=0,504)		p<0,0001		p<0,0001
		8,06 (3,89 – 17,63)	0,79 (0,39- 1,58)		7,95 (4,18- 15,632)		5,27 (2,74- 10,53)
<b>Variable secundària</b> -Mitja de dosi d'epoetina theta o beta en el moment de resposta parcial o completa (mitja ±SD).	<b>Resposta completa</b> 30.000 UI± 12.936		<b>Resposta completa</b> 42.230 UI± 23.455	<b>Resposta completa</b> 27.681 UI± 14.260		<b>Resposta completa</b> 30.517 UI± 15.151	
	<b>Resposta parcial</b> 27.826 UI± 12.469		<b>Resposta parcial</b> 39.827 UI± 21.831	<b>Resposta parcial</b> 24.871 UI± 10.659		<b>Resposta parcial</b> 25.144 UI± 11.179	
<b>Altres variables secundàries:</b> -Proporció de pacients amb resposta parcial/completa amb la dosi inicial: Major proporció en el grup d'epoetina theta que en el grup placebo, les diferències van ser estadísticament significatives. En l'estudi XM01-21 no es van trobar diferències entre l'epoetina beta i l'epoetina theta. -Nombre de pacients amb transfusions sanguínies i unitats transfoses: Una major proporció de pacients en el grup placebo van requerir transfusions, la diferència va ser estadísticament significativa excepte en l'estudi XM01-23. En l'estudi XM01-21 no es van trobar diferències entre el grup d'epoetina beta i theta -Nivells Hb: durant el tractament amb epoetina theta hi va haver increments estadísticament significatius dels nivells d'Hb en comparació amb el grup placebo.							

El **52%** dels pacients van assolir la **resposta completa amb la dosi inicial** de 20.000UI. En el grup d'epoetina beta el 55,8% dels pacients van assolir la resposta completa amb la dosi inicial, les diferències entre epoetina theta i epoetina beta no van ser estadísticament significatives.

Els tipus de tumors més freqüents en l'estudi XM01-21 (Tjulandin et al) van ser: càncer ovari (24,7% ), càncer gàstric (8,1%), carcinoma de cèl·lules escamoses (7,2%), càncer de mama (6,7%), càncer d'ovari metastàtic (6,7%). En l'estudi XM01-22 les patologies hematològiques van ser les més freqüents 54,8% (mieloma múltiple , limfoma no-Hodgkin); els tumors sòlids van representar el 45,2 %, destacant el càncer de mama i el càncer gàstric.

En els tres estudis una major proporció de pacients del grup epoetina theta van obtenir una resposta completa, comparat amb el grup placebo; les diferències van ser estadísticament significatives. Epoetina theta va resultar **superior a placebo**. No es van trobar **diferències** estadísticament significatives entre epoetina theta i epoetina beta.

- Estudis en pacients amb insuficiència renal crònica.**

S'han dut a terme 6 assajos pivotals (XM01-04 a XM01-09) en pacients amb IRC. En població en hemodiàlisi es van realitzar dos estudis: XM01-05 en fase de correcció i XM01-07 per la fase de manteniment. En pacients amb IRC no sotmesos a diàlisi es van dur a terme els estudis: XM01-04 en fase de correcció i XM01-06 en fase de manteniment. Els estudis XM01-08 i XM01-09, són estudis de seguiment a llarg termini.

- Estudis XM01-04, XM01-05. IRC. Fase de correcció**

Estudis de fase II, multicèntrics, randomitzats, doble cec, controlats amb epoetina beta per avaluar l'increment d'Hb en la fase de correcció de l'anèmia i comparació amb epoetina beta en termes d'eficàcia i seguretat.

**Taula 2. Estudis XM01-04 i XM01-05**

XM01-04: Eficàcia i seguretat d'epoetina theta en pacients amb IRC no sotmesos a diàlisi (via SC)  
 XM01-05: Eficàcia i seguretat d'epoetina theta en pacients amb IRC en hemodiàlisi (via IV)  
 -Núm. de pacients: XM01-04: 133, XM01-05:150  
 -Disseny: estudis fase II, randomitzats, doble cec, multinacionals, multicèntrics, controlats amb epoetina beta.  
 -Tractament grup actiu i tractament grup control: epoetina theta o beta (6 grups de tractament XM01-04, 5 grups XM01-05).  
 -Posologia: Fase dosi fixa durant 4 setm, administració 3 cops/setmana: XM01-04: 20, 30, 40, 80 i 120 UI/kg epoetina theta o 20 UI/kg epoetina beta. XM01-05: 40,60, 80, 120 UI/kg epoetina theta o 40 UI/kg epoetina beta. Fase adaptació: les dosis es van ajustar en cada pacient en funció dels valors d'Hb.  
 -Objectius primaris: mitja d'increment d'Hb a la setmana depenent de dosi (considerant-se eficaç diferències estadísticament significatives entre els nivells d'Hb després del tractament amb la dosi més baixa d'epoetina comparat amb la dosi més alta (120 UI/kg).  
 -Objectius secundaris: proporció de pacients amb hemoglobina  $\geq 11$  g/dL en dos mostres consecutives sense cap transfusió sanguínia en els tres mesos previs, temps necessari per assolir Hb  $> 11$ g/dl, relació dosi-resposta d'epoetina theta en la fase de dosi fixa (promig d'increment d'Hb/setm), dosi d'epoetina theta o beta en el moment d'assolir el valor d'Hb objectiu, nombre de pacients que requereixen transfusió i unitats rebudes/pacient, recompte d'Hb, hematòcrit i reticulòcits i els canvis respecte el basal.  
 -Criteris d'inclusió: pacients amb IRC amb filtració glomerular (GFR) $<60$  ml/min no sotmesos a diàlisi (XM01-04) i pacients amb IRC en hemodiàlisi (2 o 3 cops/setmana) durant almenys 12 setmanes (XM01-05) que no haguessin rebut epoetina en les 12 setmanes prèvies al reclutament amb valors Hb estables  $\leq 10$  g/dl  
 -Criteris de exclusió: embarassades, pacients que requereixen transfusió de concentrats d'hematies o als que se'ls ha realitzat una transfusió en les 8 setmanes prèvies.  
 -Pèrdues: XM01-04: 21 (16%), XM01-05: 12 (8%).  
 -Tipus d'anàlisi: per intenció de tractar i per protocol. ANCOVA per l'objectiu primari i estadística descriptiva pels objectius secundaris

**Resultats**

Variable principal avaluada	XM01-04 N = 133			XM01-05 N = 150		
	Epo theta 20 UI/kg Mitja (SD)	Epo theta 120 UI/kg Mitja (SD)	Epo beta 20 UI/kg Mitja(SD)	Epo theta 40UI/kg Mitja (SD)	Epo theta 120UI/kg Mitja (SD)	Epo beta 40UI/kg Mitja(SD)
-increment promig d'Hb (g/dl)/setmana	0.20 (0.28 )	0.73 (0.33)	0.30 (0.28)	0.26 (0.26)	0.58 (0.27)	0.33 (0.26)
-valor de p (respecte la dosi més baixa d'epoetina theta)		<0.0001	0.2074		<0.0001	0.3349

**Variables secundàries avaluades:**

-Relació dosi-resposta en l'increment d'Hb: relació lineal estadísticament significativa.  
 -La majoria de pacients van assolir uns nivells d'Hb $> 11$  g/dl. La proporció de resposta entre els grups d'epoetina beta i theta va ser iguals en ambdós estudis.  
 -La dosi d'epoetina en la setmana prèvia a assolir l'Hb desitjada va ser similar en el grup d'epoetina theta i epoetina beta.  
 - Van rebre transfusions de sang 3 pacients en l'estudi XM01-04 i 5 pacients en l'estudi XM01-05.

En ambdós estudis l'increment promig d'Hb en el grup tractat amb 120 UI/kg va ser estadísticament superior que en els grups tractats amb la dosi més baixa, complint-se així l'objectiu primari.

o **Estudis XM01-06, XM01-07.IRC. Fase de manteniment**

Estudis fase III, doble cec, de no inferioritat d'epoetina theta comparada amb epoetina beta en termes d'eficàcia, seguretat, tolerabilitat i immunogenicitat.

**Taula 3. Estudis XM01-06 i XM01-07**

XM01-06: Eficàcia i seguretat d'epoetina theta en pacients amb IRC no sotmesos a diàlisi (via SC)  
 XM01-07: Eficàcia i seguretat d'epoetina theta en pacients amb IRC en hemodiàlisi (via IV)  
 Estudi de no inferioritat d'epoetina theta comparada amb epoetina beta en termes d'eficàcia, seguretat i tolerabilitat i immunogenicitat.  
 -Nº de pacients: XM01-06: 288, XM01-07:270  
 -Disseny: fase III, randomitzats, doble cec, multicèntric. Període de tractament (24 setmanes) randomització 1:2 a epoetina beta o a una dosi equivalent d'epoetina theta; la dosi es podia ajustar per mantenir els nivells d'Hb dins dels objectius. Valor delta: - 1.0 g/dl (diferència màxima acceptada d'1,0 g/dl)  
 -Tractament grup actiu i tractament grup control: epoetina theta o epoetina beta (2:1)  
 -Objectius primaris: Canvi dels nivells d'Hb des del valor basal fins al final de l'estudi

-*Objectius secundaris* (durant les setmanes 15 a 24 de l'estudi): dosi mitja setmanal d'epoetina requerida per mantenir els nivells d'Hb dins l'interval objectiu (9,5 a 12,0g/dl), percentatge de pacients amb canvis de dosi, nombre de canvis de dosi per pacient, proporció de pacients amb mesures d'Hb dins l'interval objectiu, variació intraindividual dels nivells d'Hb.

-*Criteris d'inclusió*: pacients amb IRC tractats per l'anèmia renal amb filtració glomerular (GFR)<60 ml/min no sotmesos a diàlisi (XM01-06) i pacients amb IRC en hemodiàlisi (2 o 3 cops/setmana) durant almenys 6 mesos en tractament de l'anèmia (XM01-07). En ambdós estudis els pacients rebien tractament amb epoetina beta SC i havien de tenir uns nivells estables d'Hb en les 8 setmanes prèvies ( $\geq 9,5$  g/dl i  $<12,0$  g/dl).

-*Criteris de exclusió*: embarassades, pacients amb sagnat actiu o que havien rebut una transfusió en els 3 mesos previs.

-*Pèrdues*: XM01-06: 33 (11,4%), XM01-07: 37 (13,7%).

-*Tipus d'anàlisi*: per protocol. ANCOVA per l'anàlisi de no inferioritat.

**Resultats**

Variable primària avaluada (anàlisi per protocol)	XM01-06 N=240			XM01-07 N=224		
	Epo theta N=159 mitja (SD)	Epo beta N = 81 mitja (SD)	IC95% de la diferència	Epo theta N=150 mitja (SD)	Epo beta N=74 mitja (SD)	IC95%de la diferència
Variable primària: -Canvi Hb del basal fins al final de l'estudi (g/dl)	0,19 (0,80)	0,15 (0,73)	-0,2 a 0,22 $p=0,9207$	-0,21 (0,82)	-0,17 (0,96)	-0,24 a 0,21 $p=0,9021$

*Variables secundàries (no dades):*

-La dosi mitja setmanal d'epoetina requerida per mantenir els nivells d'Hb dins l'interval objectiu va ser similar en el grup d'epoetina theta i el grup d'epoetina beta, les lleugeres diferències entre els grups no van ser estadísticament significatives.

-Prop del 50% dels pacients van requerir canvis de dosi.

-Proporció de pacients amb mesures d'Hb dins l'interval objectiu durant les setmanes 15 a 26: en l'estudi XM01-06, el percentatge va ser superior al grup de pacients tractats amb epoetina beta excepte en les setmanes 17, 19, 24 i 26 en que la diferència entre grups va ser  $<5\%$ ; en l'estudi XM01-07 el percentatge va ser similar en els 2 grups amb una diferència  $<5\%$  (excepte les setmanes 16 i 20).

L'anàlisi realitzat en la població per intenció de tractar va donar suport als resultats de l'anàlisi per protocol, indicant que la diferència entre els grups és inferior a 1,0 g/dl i que no és estadísticament significatiu. Els resultats indiquen que **l'epoetina theta no és inferior a l'epoetina beta**.

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

-Validesa interna:

-Estudis en malalts oncològics:

- Els tres assajos realitzats en pacients oncològics (XM01-21, XM01-22 i XM01-23) han estat randomitzats, doble cecs i controlats amb placebo.
- Els estudis tenen un disseny de superioritat.
- En l'assaig XM01-21 epoetina theta s'ha comparat amb placebo i amb un comparador actiu (epoetina beta). En aquest estudi el comparador va ser l'adequat així com també ho van ser les dosis utilitzades i la via d'administració.
- En els tres estudis les pèrdues van ser inferiors al 20 %.
- En el principal estudi realitzat en pacients oncològics (XM01-21) la població de l'estudi van ser pacients amb tumors sòlids amb anèmia relacionada amb quimioteràpia basada amb platí. Els principals tipus de tumor van ser: càncer ovari, càncer gàstric, carcinoma de escamós de pulmó, càncer de mama, i càncer d'ovari metastàtic.
- No hi ha hagut diferències entre l'epoetina theta i beta. Hi ha hagut diferències estadísticament significatives entre epoetina theta i placebo, així com entre epoetina beta i placebo.
- L'objectiu principal, proporció de pacients que assoleixen uns nivells d'hemoglobina predefinitos, és adequat i és també el que s'ha usat en els estudis pivotals per a l'aprovació d'epoetina beta, alfa i darbepoetina.

-Estudis en pacients amb IRC:

- Els estudis pivotals (XM01-06 i XM01-07) estan definits com a assajos de no inferioritat comparat amb l'estàndard de tractament, epoetina beta, en malalts amb IRC no sotmesos a HD (SC) i en malalts amb IRC en hemodiàlisi (IV). El valor delta (-1,0 g/dl) per la variable canvi d'Hb al final del tractament sobre la basal és bastant permissiu.
- Els resultats s'han analitzat segons anàlisi per protocol, però també per intenció de tractar; els resultats dels dos anàlisis han estat similars confirmant que epoetina theta no és inferior a epoetina beta.
- S'han realitzat estudis diferents per demostrar l'eficàcia i seguretat d'epoetina theta utilitzant la via SC i la IV.

Limitacions: No hi ha informació en pediatria, diàlisi peritoneal o en autodonació (indicació no aprovada). No hi ha estudis de seguiment a llarg termini en pacients oncològics (durada de tractament de l'estudi XM01-21: 12 setmanes)

-Aplicabilitat dels estudis a la pràctica de l'hospital:

- Hi ha 3 estudis randomitzats controlats amb placebo realitzats en malalts oncològics, població diana del nostre hospital. Els estudis pivotals per a l'aprovació d'epoetina alfa, beta i darbepoetina també van ser controlats amb placebo.
- Un dels estudis utilitza també un comparador actiu (epoetina beta).
- El comparador (epoetina beta) en els estudis és l'estàndard de tractament amb la posologia habitual i la indicació de pacients oncològics amb anèmia així com de pacients amb IRC.
- Les variables avaluades d'eficàcia en els estudis són les utilitzades en la clínica habitual en aquesta indicació.

-Rellevància clínica dels resultats:

- En els estudis de fase III realitzats en pacients oncològics s'han trobat diferències estadísticament significatives entre el grup epoetina theta i placebo tan pel que fa a la variable principal (nombre de pacients amb resposta completa) com pel que fa a les variables secundàries. En l'estudi XM01-21 no s'han trobat diferències estadísticament significatives entre epoetina theta i beta.
- Per al càlcul del tamany de mostra es van assumir unes taxes de resposta del 50% en el grup epoetina theta i del 20% en el grup placebo. Els resultats de l'estudi XM01-21 indiquen unes taxes de resposta del 65,8% en el grup Epo theta i del 20,3% en el grup placebo.
- Els estudis en pacients amb IRC sotmesos o no a hemodiàlisi demostren la no inferioritat d'epoetina theta enfront epoetina beta amb les dues vies d'administració (SC i IV).

### **5.3 Avaluació de fonts secundàries**

-Avaluacions prèvies per organismes independents:

- Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. (04/Juny/2010)

Segons SMC l'epoetina theta s'ha aprovat per la seva utilització en el tractament de l'anèmia associada a IRC en pacients adults en hemodiàlisi i pel tractament de l'anèmia d'origen renal en adults que encara no estiguin en hemodiàlisi. Els resultats dels 4 estudis clínics demostren que l'epoetina theta és comparable a la epoetina beta en la correcció i manteniment dels nivells d'hemoglobina tant per la via SC com IV. També conclouen que té un perfil de seguretat similar a altres epoetines.

El laboratori va realitzar un anàlisi de cost-efectivitat comparant l'epoetina theta amb la beta que indiquen un estalvi, però segons SMC s'hauria d'haver dut a terme un estudi comparant-ho també amb altres eritopoetines com darbepoetina o epoetina alfa.

L'ús d'epoetina theta per pacients amb càncer i anèmia induïda per la QT no ha estat avaluat per la SMC, ja que la NHS es remet a l'informe NICE (multiple technology appraisal 142) en el què s'avalua l'ús de tres eritropoetines (alfa, beta i darbepoetina) per al tractament de l'anèmia induïda pel tractament QT.

## 6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

### 6.1. Seguretat assaigs clínics comparatius

En els estudis realitzats amb epoetina theta fins a la comercialització, els efectes adversos descrits són similars als epoetina beta; les reaccions adverses més freqüents en els pacients amb IRC en els 4 estudis controlats van ser: hipertensió (10,2%), cefalea (8,7%), espasmes musculars (6,4%). La freqüència d'efectes adversos i la gravetat dels efectes adversos i discontinuació del tractament va ser lleugerament superior per la via IV.

Les reaccions adverses més freqüents en els pacients amb càncer van ser l'astènia (17,6%) , neutropènia (16,9%), nàusees (14,9%), leucopènia (11,1%).

En la taula adjunta s'exposa la incidència comparada d'efectes adversos en els estudis controlats:

<i>Variable de seguretat avaluada en els estudis amb pacients oncològics XM01-21, -22, -23</i>	<i>Epo Theta N=261</i>	<i>Placebo N= 252</i>	<i>Epo beta N=73</i>
<b>EA Freqüents (&gt; 2%)</b>			
-trastorns generals i en lloc administració	10,0%	6,3%	5,5%
-EA vasculars	3,1%	2,4%	5,5%
-EA neurològics	4,2%	3,2%	8,2%
-EA gastrointestinals	6,9%	7,5%	15,1%
-EA musculoesquelètics	2,7%	1,2%	2,7%
-infeccions	1,5%	2,0%	-
<b>EA severes freqüents (&gt; 2%)</b>	<b>16,9%</b>		<b>17,9%</b>
-desordres del sistema sanguini i limfàtic	8,0%	6,0%	9,6%
-desordres gastrointestinals	2,3%	3,6%	-
-Infeccions	3,1%	2,4%	-
-trastorns generals i en lloc administració	1,9%	6,0%	2,7%
-desordres respiratoris, toràcics	1,5%	2,4%	-

La freqüència de reaccions adverses va ser baix i comparable entre els dos grups.

<i>Variable de seguretat avaluada en els estudis amb pacients amb IRC. XM01-04, -05, -06, -07</i>	<i>Epo Theta</i>	<i>Epo beta</i>
<b>EA Freqüents (&gt; 2%)</b>	<b>N=606</b>	<b>N=235</b>
-EA vasculars	7,9%	3,8%
-EA neurològics	3,5%	3,4%
-EA gastrointestinals	2,8%	0,9%
-EA musculoesquelètics	1,2%	2,6%
-infeccions	0,8%	2,1%
<b>EA severes freqüents (&gt; 1%)</b>		
-EA cardíacs	3,1%	2,0%
-EA sistema renal i urinari	2,5%	2,6%
-EA metabolisme i desordres nutricionals	1,0%	0,4%
-infeccions		
-trastorns generals i en lloc administració	0,8%	1,3%
	0,5%	1,7%

La freqüència d'efectes adverses va ser baix i comparable entre els dos grups, excepte en la freqüència d'hipertensió que va ser més alt en el grup d'epoetina theta que en el grup epoetina beta (6,8% vs 3,0%). Efectes adversos que es van produir en > 1% en el grup epoetina theta van ser: mal de cap (2,0% vs 2,1%) i trombosi de la fístula arteriovenosa (1,5% vs 0,9%).

- **Estudis de seguiment a llarg termini oberts en pacients amb IRC**

-**XM01-08**: estudi d'eficàcia i seguretat a llarg termini d'epoetina theta en pacients amb IRC no sotmesos a HD. Comparació de l'administració de 3 cops/setmana i un cop/setmana per via sc.

-**XM01-09**: estudi de seguretat a llarg termini d'epoetina theta en pacients amb IRC sotmesos a diàlisi (iv). Assaig clínic de seguretat, obert, no controlat en els pacients que havien completat l'estudi en fase de correcció XM01-05 en que l'objectiu principal és descriure la seguretat (efectes adversos i immunogenicitat) a llarg termini de l'epoetina theta administrada per via iv. La immunogenicitat va ser avaluada mitjançant anàlisis d'anticossos cada 12 setmanes durant tot l'estudi.

La incidència d'efectes adversos va ser superior en els estudis de seguiment XM01-08 i XM01-09 que en els estudis predecessors (XM01-04, -06 i XM01-05).

En l'estudi XM01-09 es van registrar reaccions adverses greus en 3 pacients: convulsió, hipertensió i trombosi de la fístula arteriovenosa. En l'estudi XM01-08, un pacient va patir epistaxis i crisi hipertensiva.

No s'han dut a terme estudis de seguretat a llarg termini en pacients amb càncer (veure apartat 6.3)

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

La importància màxima dels aspectes d'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).

En els estudis fase II i III es va realitzar anàlisi d'A.c. en 3329 mostres de 946 pacients, i es van identificar 2 potencials positius, en cap dels dos casos però hi va haver indicis de manca d'eficàcia d'epoetina theta ni d'aplàsia pura de cèl·lules vermelles. En l'XM01-21 en pacients oncològics aquest anàlisi es va realitzar a l'inici, durant i al cap de 60 dies de finalitzat el tractament.

### **6.3. Precaucions d'ús en casos especials**

-Precaucions: Dades publicades recentment han indicat riscos relacionats amb la utilització d'epoetines, principalment relacionats amb el risc de progressió tumoral i els riscos tromboembòlics, els estudis relacionen l'administració de factors estimulants d'eritropoiesi (FEE) amb disminució de la supervivència i/o progressió tumoral. Segons alertes publicades per la FDA i guies clíniques de societats internacionals indiquen que les epoetines només s'han d'administrar per evitar transfusions i que no s'ha de donar en el cas de malalts que no estan rebent quimioteràpia, ja que no ofereix benefici i pot disminuir la supervivència.

Davant la importància d'aquestes alertes el grup de treball FEE de l'ICO i la Comissió farmacoterapèutica van elaborar una guia clínica amb l'objectiu de definir recomanacions del tractament de l'anèmia en malalts amb càncer i que reben quimioteràpia i definir la utilització dels FEE. Algunes de les recomanacions més rellevants presents en l'última versió de la guia (Maig 2009) són:

1. Aconseguir reducció de transfusions en pacients on l'objectiu principal del tractament oncològic sigui la pal·liació. El pacient candidat a l'inici és aquell amb Hb<10g/dl i que no ha finalitzat el tractament amb quimioteràpia.
2. La durada del tractament serà fins a 4-6 setmanes després de finalitzar l'últim cicle de quimioteràpia.
3. Sempre s'utilitzarà la dosi més baixa possible, si després de 6 setmanes no augmenta l'hemoglobina 1g/dl, es recomana suspendre el tractament amb FEE.

Aquest últim punt implica que en cap cas es duplicarà la dosi amb epoetina theta si al cap de 4 setmanes els valors d'hemoglobina no han augmentat almenys 1g/dl i que pel contrari se suspendrà.

-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

-Interaccions: no s'han realitzat estudis d'interaccions

## 7. ÀREA ECONÒMICA

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

Comparació de costos del tractament avaluat en front a altres alternatives				
	Medicament			
	Epoetina theta 20.000ui (Eporatio®)	Epoetina beta 30.000ui (Neorecormon®)	Epoetina alfa 40.000 ui (Eprex®)	Darbepoetina 150mcg, 500mcg (Aranesp®)
<b>Preu negociat amb IVA CHC 1/10</b>	31,31 €	81,57 €	89,97 €	150mcg: 173,98€ 500mcg: 616,67€
<b>Posologia</b>	20.000 ui/setmanal X4 setmanes	30.000ui/setmanal X 4 setmanes	40.000ui/setmanal x 4 setmanes	150mcg/setmanal x 4 set o 500mcg/cicle de QT
<b>Cost tractament/cicle</b>	125,24 €	326,28 €	359,89€	695,92 € o 616,67 €

## 9.- BIBLIOGRAFIA.

- 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 bioechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. [www.fda.gov/cder/guidance](http://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](http://www.fda.gov/cder/guidance)

- Delgado O i cols. Equivalencia terapèutica: concepto y niveles de evidencia. Medicina Clínica 2007; 129: 736-45.
- Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. [www.genesis-sefh.net](http://www.genesis-sefh.net)
- Scientific Discussion EMEA Eporatio® 2009. ([www.emea.eu](http://www.emea.eu)).
- Gertz B, Kohler E, Kes P, Essaian A, et al. Epoetin theta: efficacy and safety of IV administration in anaemic haemodialysis patients in the maintenance phase in comparison to epoetin beta. Curr Med Res Opin. 2010; 26 (10):2393-402
- Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R, Gertz B, Kohler E, Buchner A. Epoetin theta in anaemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy: a randomised controlled trial. Arch Drug Info 2010; 3:45-53.
- 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.
- Questions and answers on epoetins and the risk of tumour growth and blood clots in the veins. Doc Ref EMEA/CHMP/333962/2008.
- Informe d'avaluació per a la comissió farmacoterapèutica d'Epoetina zeta. Gener 2009
- Guia clínica Anèmia en malalts amb càncer que reben quimioteràpia i factors estimulants de l'eritropoesi (FEE). Grup de Treball FEE ICO. Comissió farmacoterapèutica ICO. Versió Maig 2009