

Farmaci biosimilari: l'esperienza del Nefrologo

Andrea Icardi

S.C. Nefrologia e Dialisi - P.O.U.
Ospedale La Colletta, Arenzano (Ge)
Ospedale Villa Scassi, Genova



Sistema Qualità Certificata ISO
9001-2000
per i campi di attività elencati
nel certificato RINA N. 10813/04/S

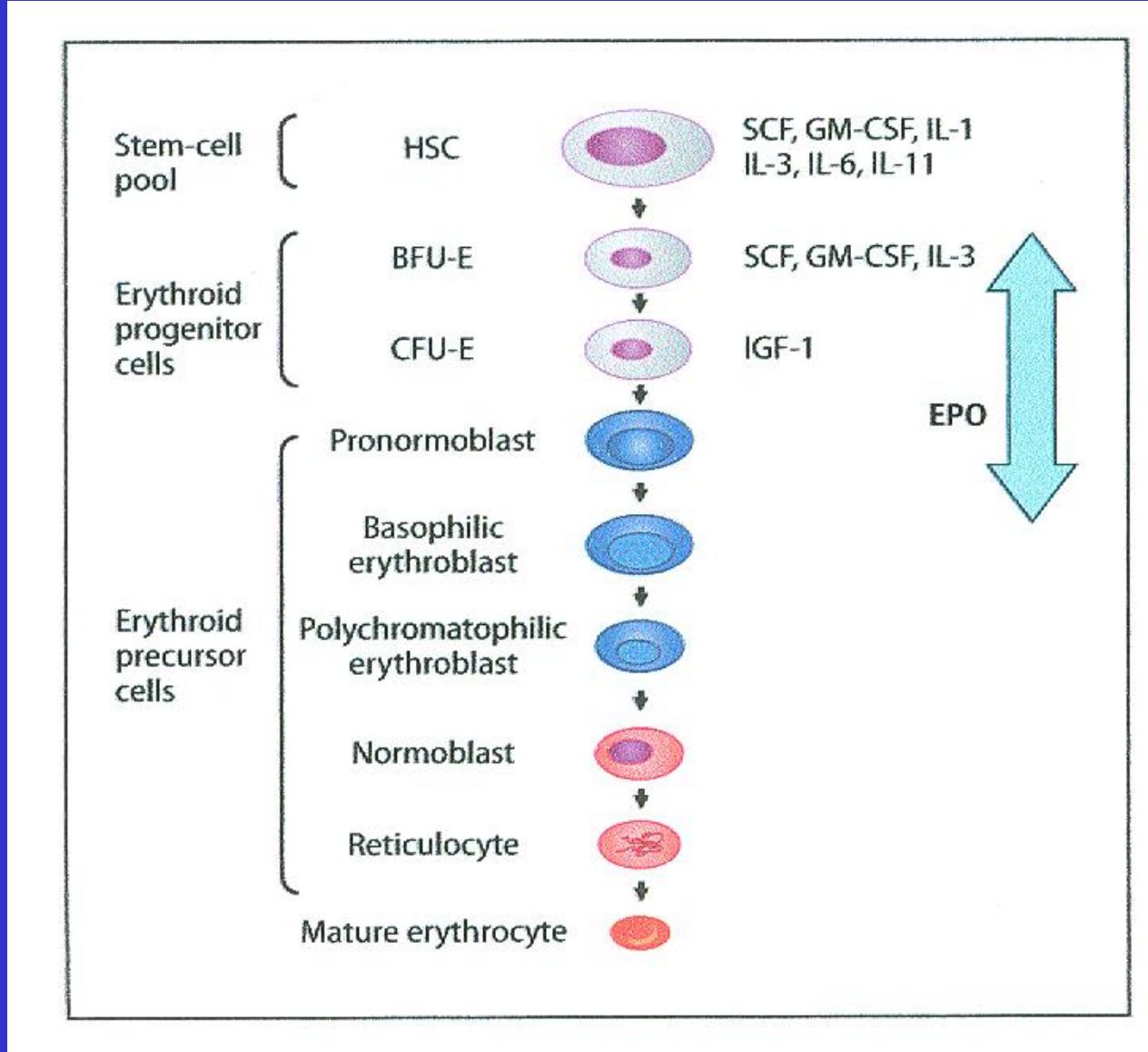
Genova, 17 maggio 2014

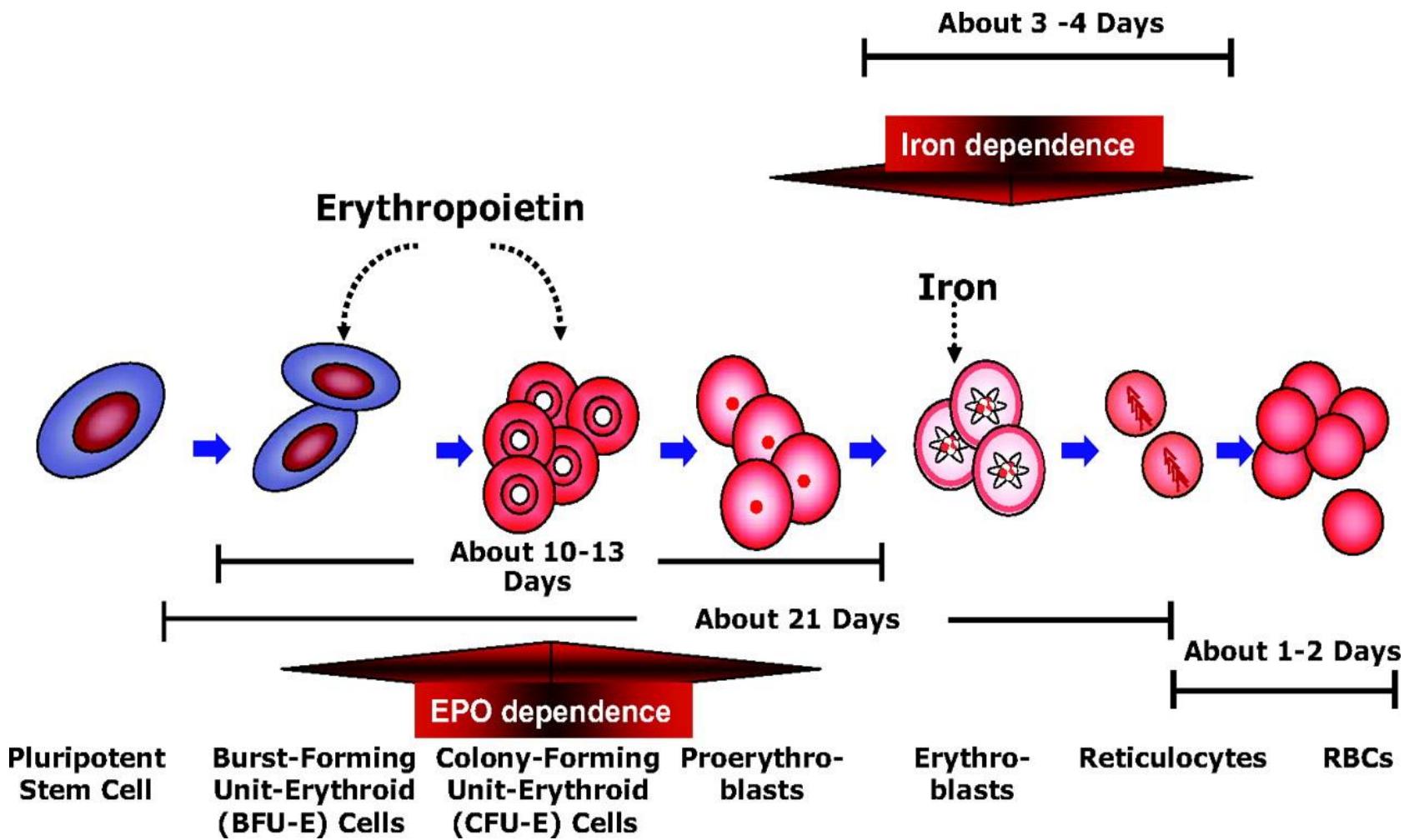
CONTEMPORARY CONTROVERSIES

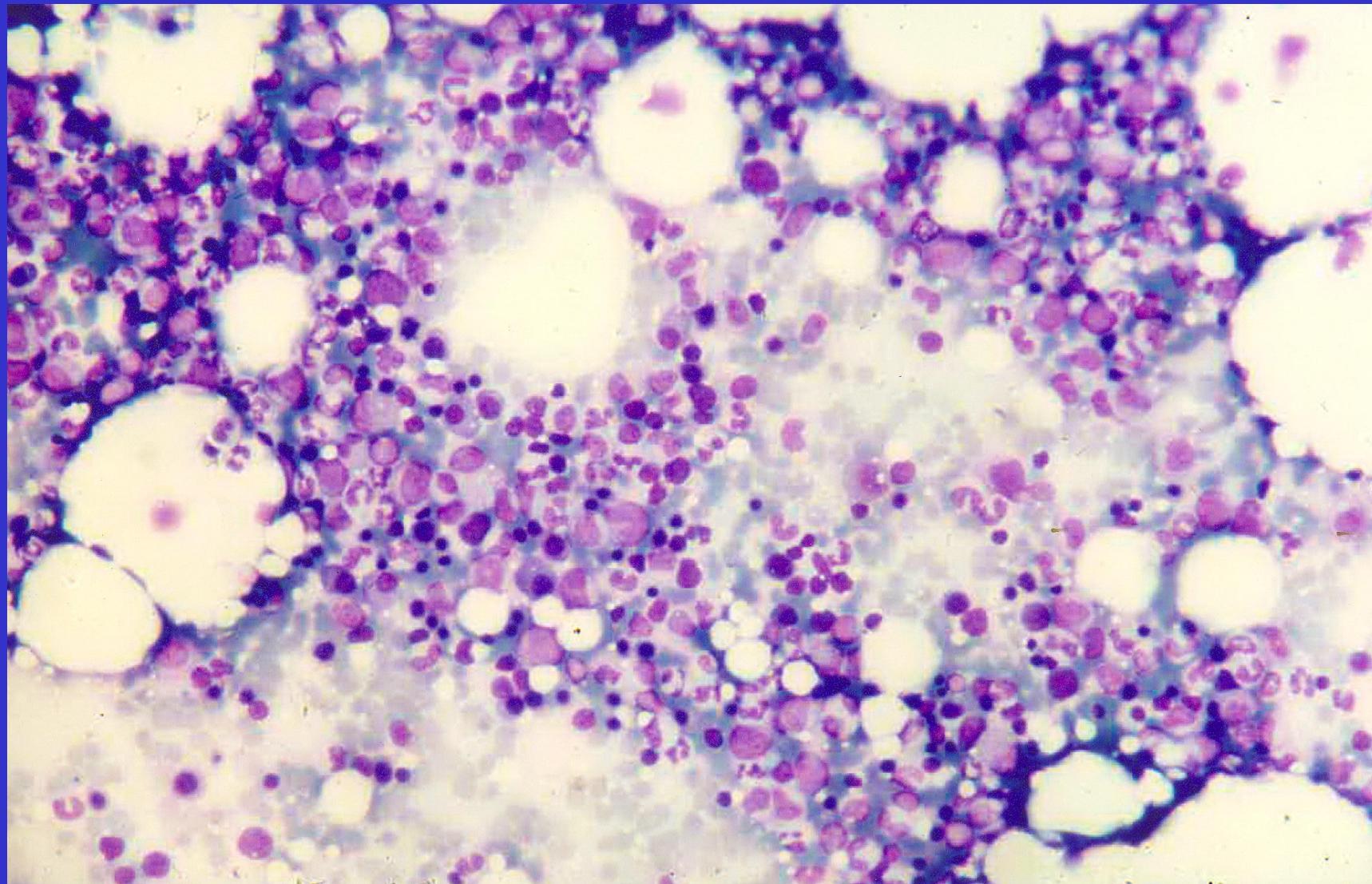
By John R. De Palma, M.D.

Uremia, Isn't it Mostly Anemia?

Contemporary Dialysis & Nephrology, Aug. 1987

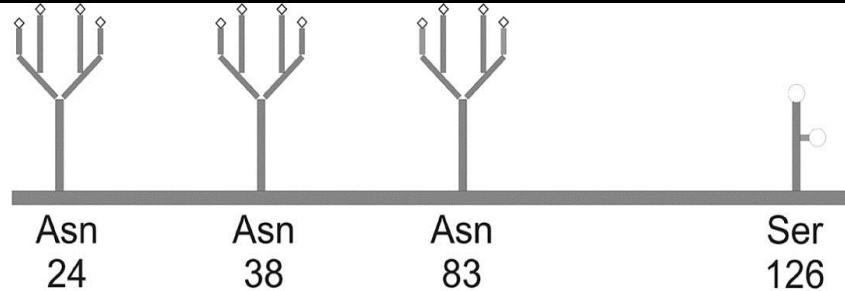






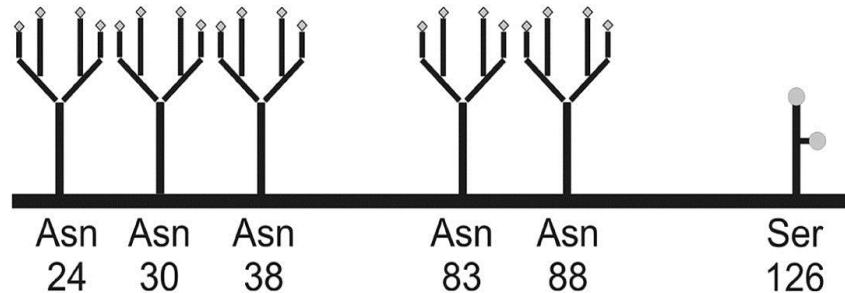
Epoetin ($-\alpha$, $-\beta$, etc.)

*same amino acid
as human EPO*



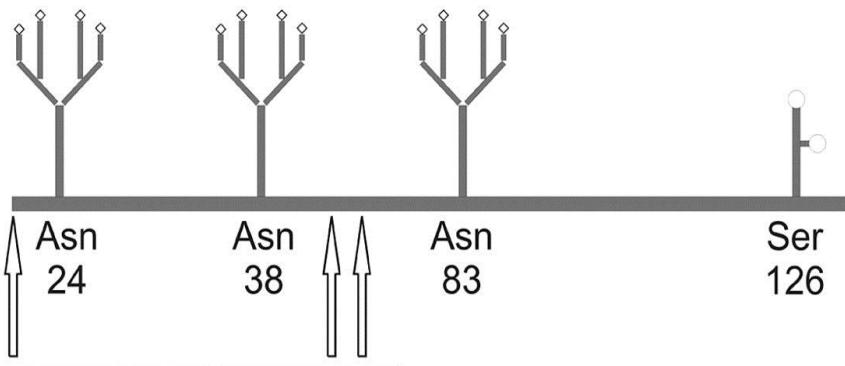
Darbepoetin

altered amino acid sequence



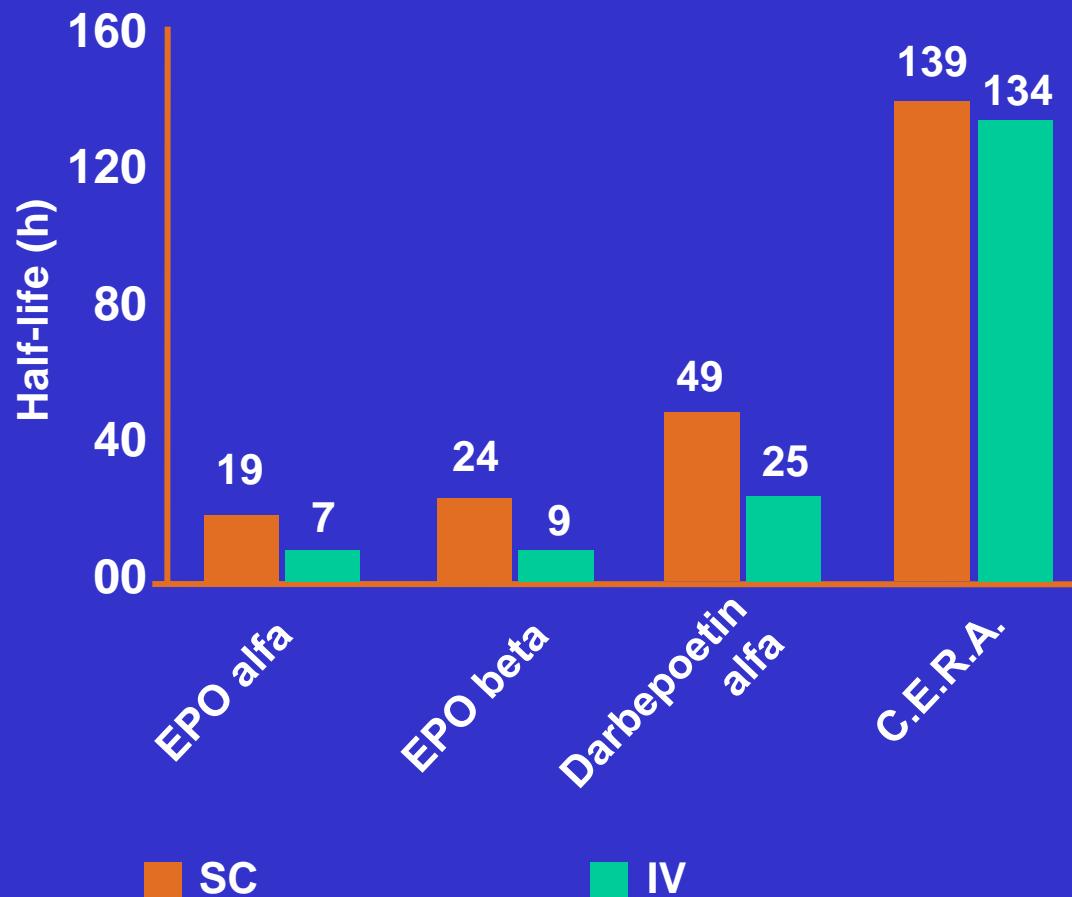
CERA

*posttranslational
pharmaceutical modification*



Methoxy-PEG polymer
Ala 1, Lys 45 or Lys 52

ESAs HALF-LIFE



Choise of ESA

No recent meaningful published comparative data of epoetin vs. darbepoetin on efficacy, safety, patient preference, or cost in US HD or PD adult patient

ESA Initiation

- 3.4.3 For adult CKD 5D patients, we suggest that ESA therapy be used to avoid having the Hb concentration fall below 9.0 g/dl by starting ESA therapy when the hemoglobin is between 9.0-10.0 g/dl (2B)
- 3.4.4 Individualization of therapy is reasonable as some patients may have improvements in quality of life at higher Hb concentration and ESA therapy may be started above 10.0 g/dl (100 g/l). (*Not Graded*)

ESA Maintenance Therapy

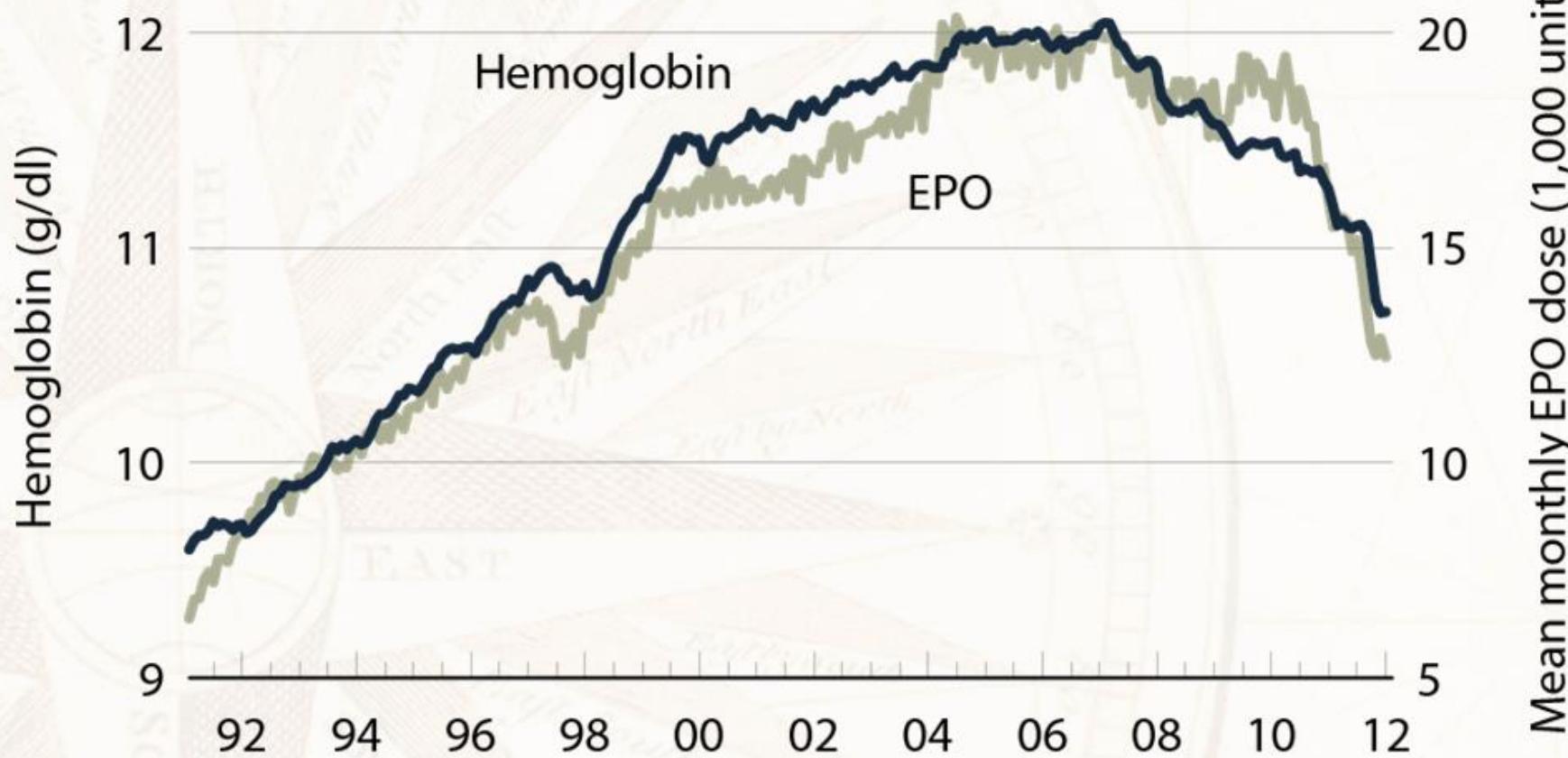
- 3.5.1 In general, we suggest that ESAs not be used to maintain Hb concentration above 11.5 g/dl in adult patients with CKD. (2 C)
- 3.5.2 Individualization of therapy will be necessary as some patients may have improvements in quality of life at Hb concentration above 11.5 g/dl and will be prepared to accept the risks. (*Not Graded*)
- 3.6 In all adult patients, we recommend that ESAs not be used to intentionally increase the Hb concentration above 13 g/dl (130 g/l). (1 A)

ESA – Route of Administration

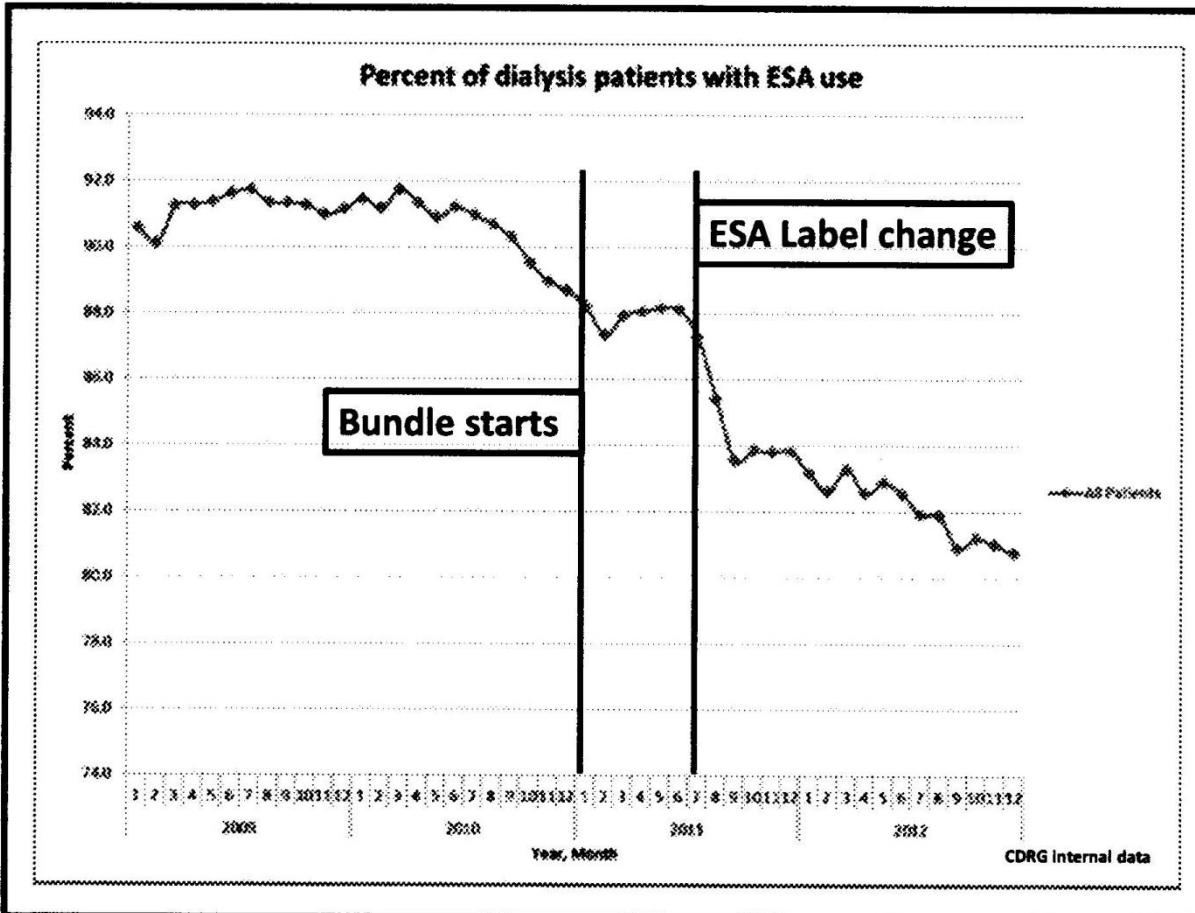
- 3.9.1 For CKD 5HD patients we suggest either intravenous or subcutaneous administration of ESA (2 C)
- 3.9.2 For CKD 5PD patients, we suggest subcutaneous administration of ESA (2 C)

Mean monthly hemoglobin & mean EPO dose per week: hemodialysis patients

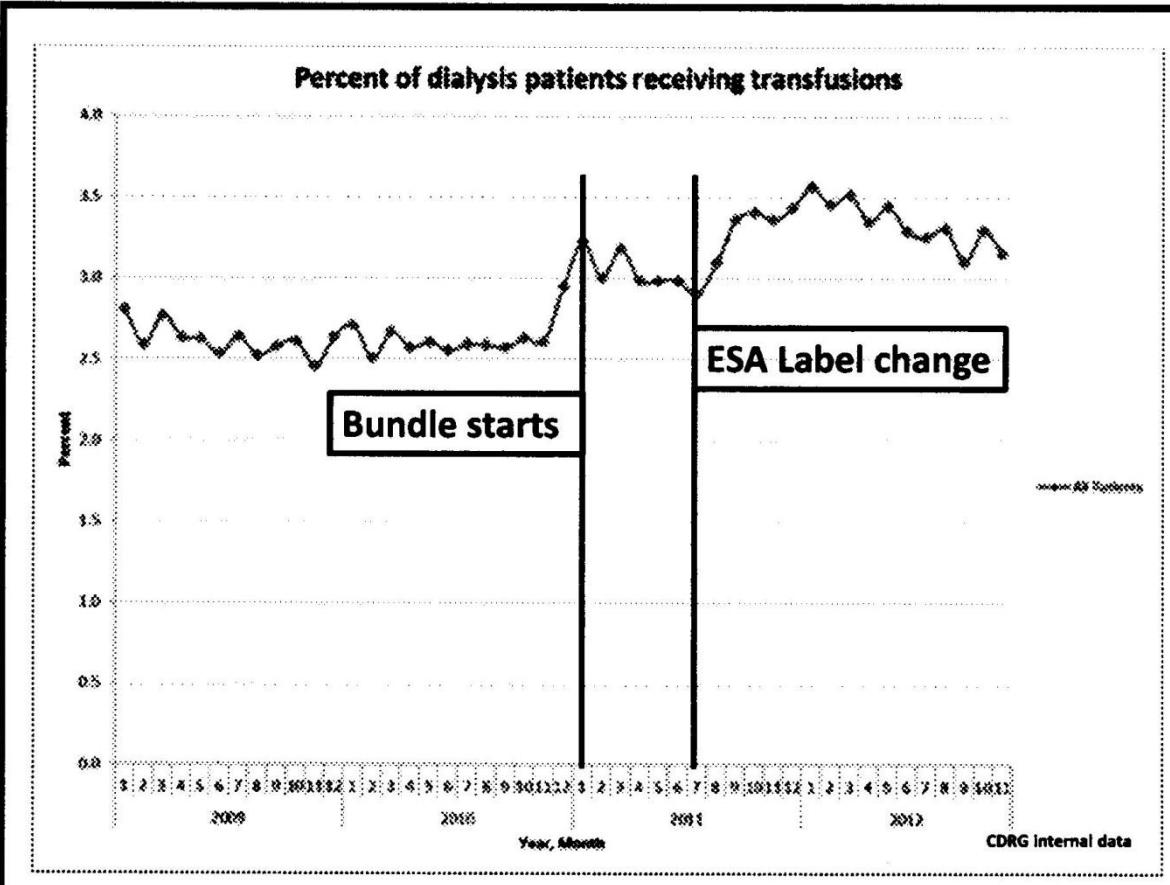
Figure 2.3 (Volume 2)



Period prevalent hemodialysis patients.



Collins AJ. ASN, Atlanta 2013



Collins AJ. ASN, Atlanta 2013

Recombinant Human Erythropoietin alpha

A) Originator: Eprex® (Janssen-Cilag)

B) Biosimilar:

EPO alpha: Binocrit® (Sandoz)

Epoetin Alfa Hexal® (Hexal-Biotech)

Abseamed® (Medice Arzneimittel)

EPO zeta: Retacrit® (Hospira)

Aspetti clinici e farmacoeconomici del trattamento con hx575 (epoetina alfa ricombinante umana) nei pazienti in emodialisi (studio policentrico ligure)

Alice Tarroni¹, Pietro Patrone², Roberto Ervo³, Paolo Sacco¹, Angelica Parodi², Sandro Angeletti³, Andrea Icardi¹

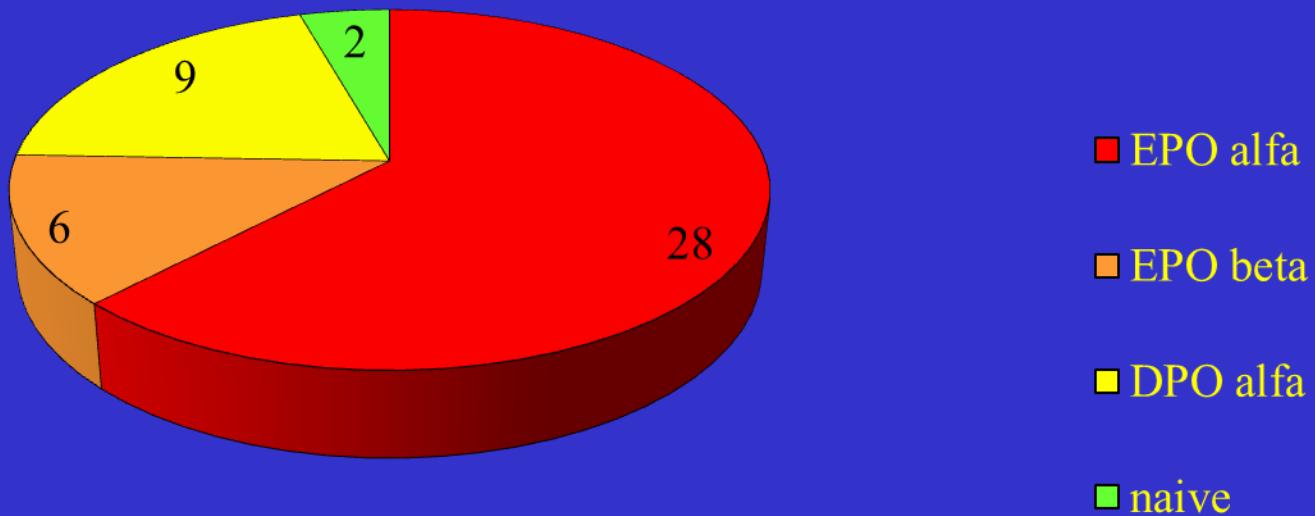
¹ *S.C. Nefrologia e Dialisi ASL3, Arenzano e Genova*

² *S.C. Nefrologia e Dialisi ASL4, Sestri Levante (GE)*

³ *S.S. Dialisi Territoriale, Ventimiglia (IM)*

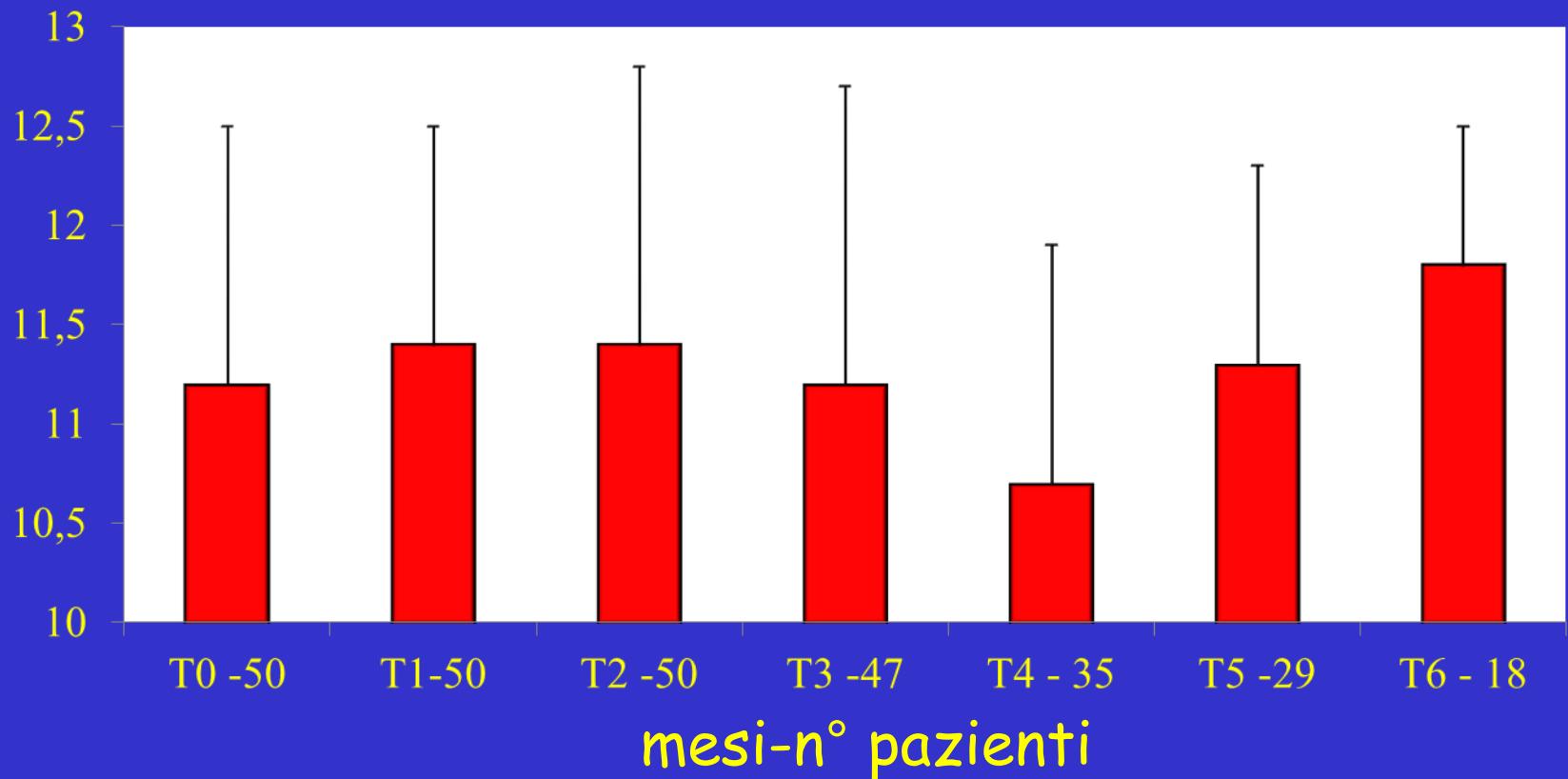
Corrisponding author: Alice Tarroni (alicetarroni@libero.it)

ESA prima della conversione



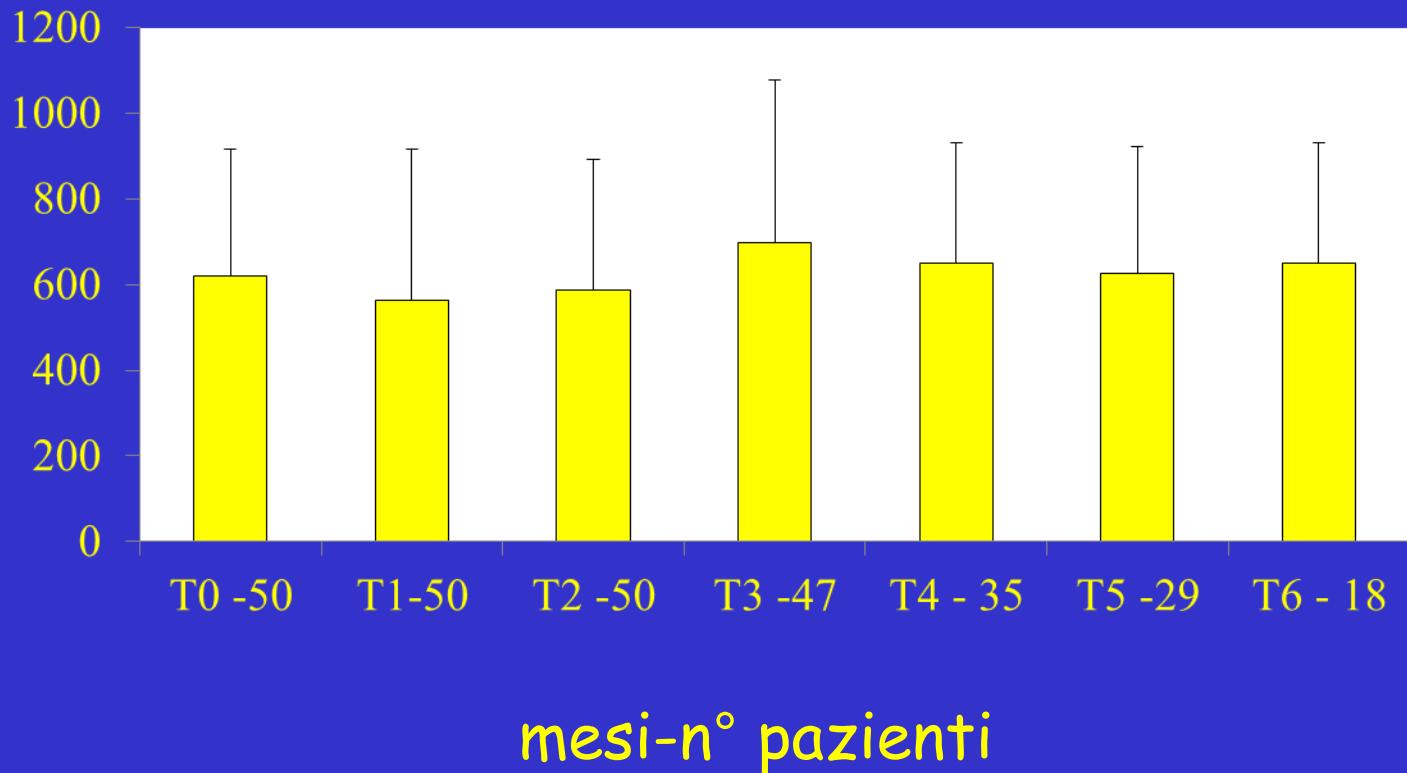
N° di pazienti in trattamento con $\text{EPO}\alpha$ (dose media settimanale $12156,3 \pm 8144,4$ UI), $\text{EPO}\beta$ (dose media settimanale $11833,3 \pm 9786,0$ UI), $\text{DPO}\alpha$ (dose media settimanale $25,6 \pm 11,6$ mcg) prima della conversione a HX575.

Risultati: livello di Hb (g/dl)

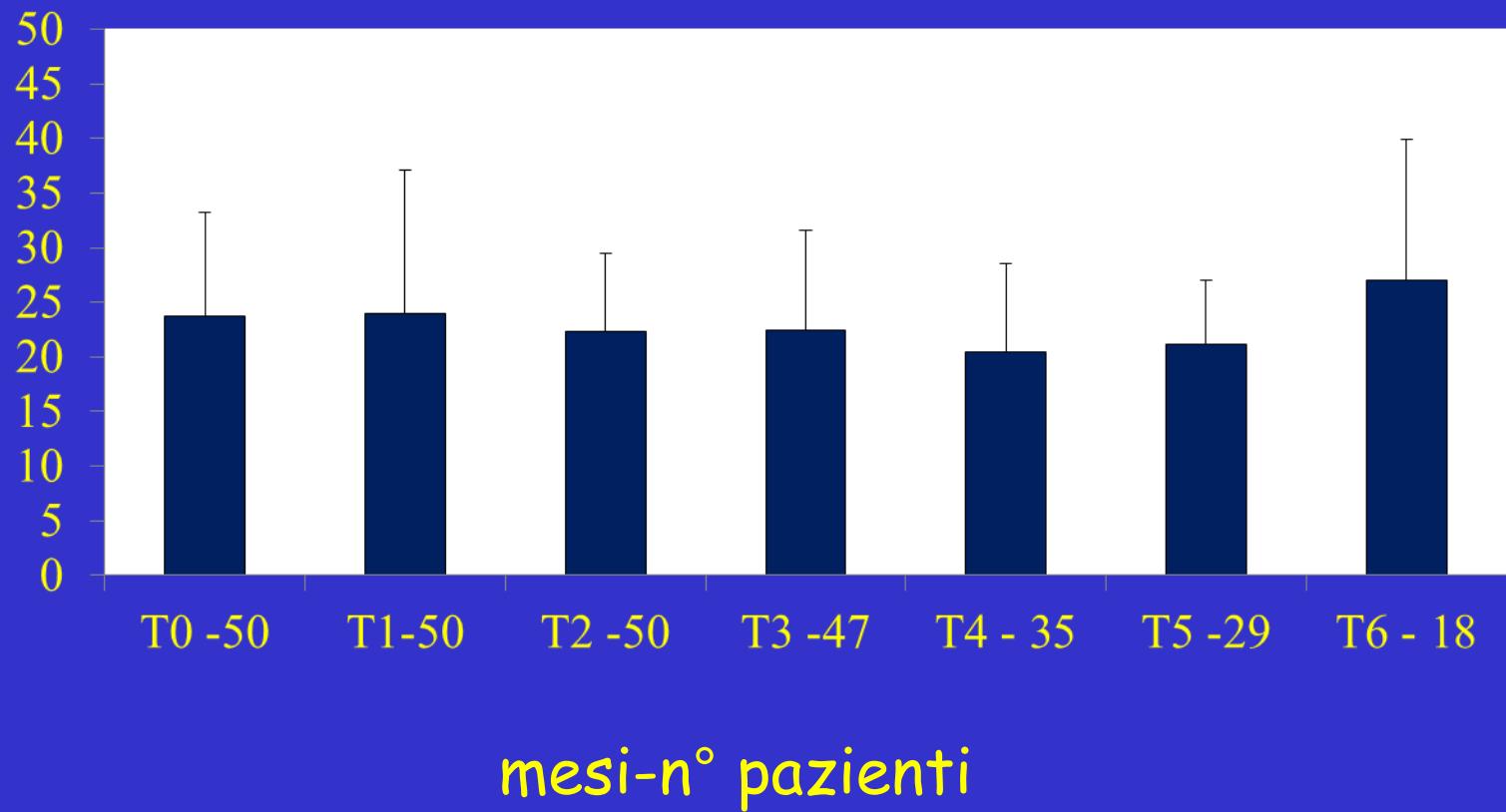


Tarroni A et al. Biosimilari 2012

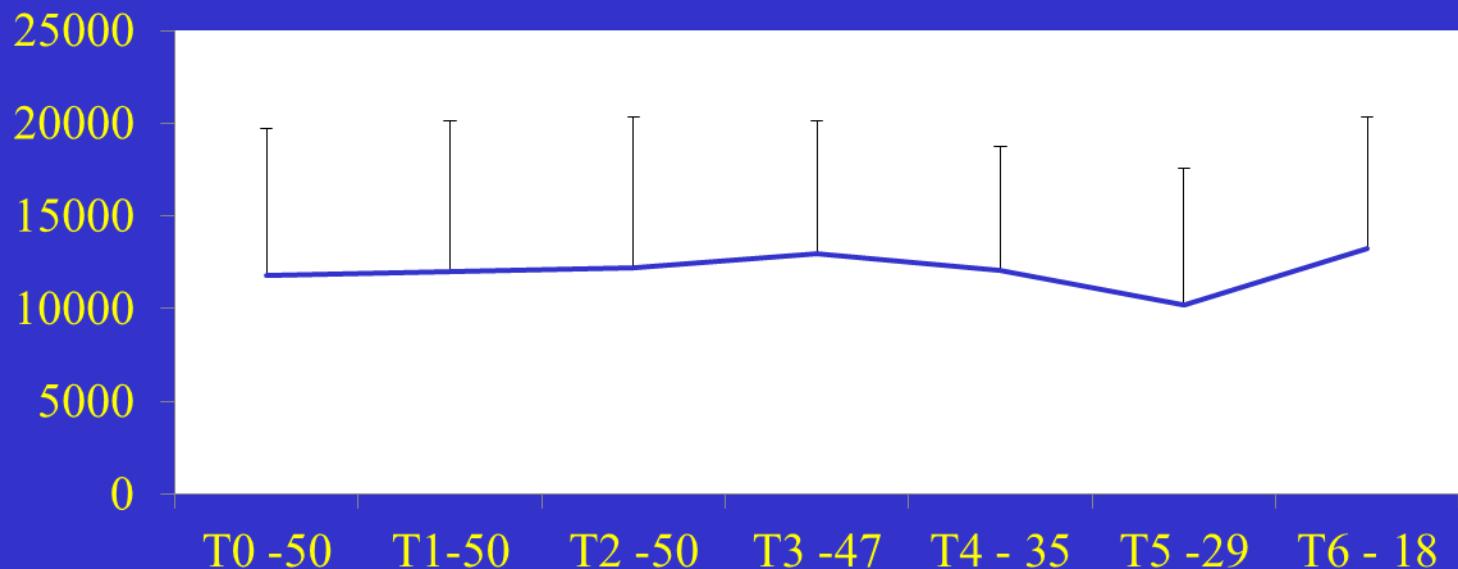
Risultati: livello di ferritinemia (ng/ml)



Risultati:livello di TSAT (%)

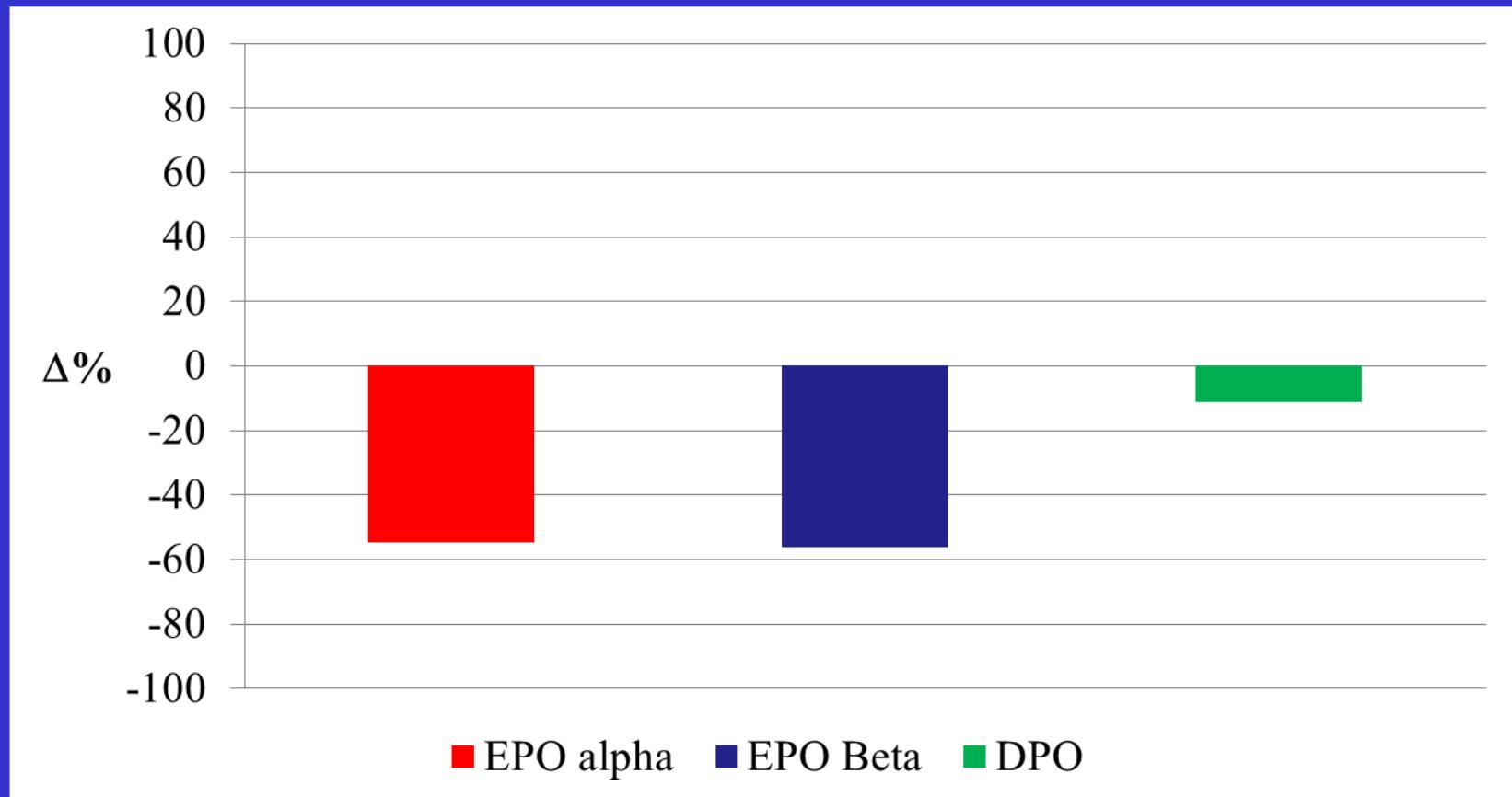


Risultati: dose media settimanale di HX575 (U.I.)



mesi-n° pazienti

Terapia con EPO alpha biosimilare: variazione percentuale dei costi rispetto agli altri ESA



Limitazioni dello Studio Policentrico Ligure

- Casistica riferita solo a Pazienti in emodialisi (somministrazione e.v.)
- Ridotto numero di Pazienti naive: 6/50 (tracciabilità del farmaco?)
- Tempo di osservazione: 6 mesi

Elements in favour of biosimilars EPO use

Macdougall IC, NDT 2009;24:1698-9

Nephrologists frequently switch patients from EPO to DPO α (and vice versa) and also switch patients on EPO from the i.v. to s.c. route (and vice versa):

- The difference in biological activity between a biosimilar EPO and an innovator EPO is less than that between i.v. and s.c. administered EPO α
- The DPO α /EPO conversion ratio is hugely variable (1:160 up to 1:350) and dependent on previous dose requirements

Elements in favour of biosimilars EPO use

Macdougall IC, NDT 2009;24:1698-9

Risk of antibody-mediated PRCA:

- PRCA is an extremely rare condition of the order of 1:10,000 patients.
- Regulations imposed by the EMEA mean that changes of inducing immunogenic products are probably very small.
- No single case of PRCA is reported with the i.v. route

Appropriatezza prescrittiva delle Epoetine

... per i pazienti sottoposti a nuovo trattamento «naive», fermo restando che la scelta prescrittiva è affidata al Medico prescrittore, il farmaco biosimilare, approvato dalla EMA e commercializzato in Italia, laddove costituisca un reale vantaggio economico, è da preferire al biologico originatore...

... potrà essere avviata una nuova terapia con farmaco biologico originatore in caso di:

- a) nota e documentata inadeguata risposta clinica, in termini di tollerabilità e/o efficacia a precedente trattamento con biosimilare
- b) prezzo al pubblico del farmaco biologico originatore uguale o inferiore a quello del suo biosimilare...

Appropriatezza prescrittiva delle Epoetine

... qualora il Medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare su pazienti naive il farmaco biosimilare o biologico originatore al costo terapia più basso... è tenuto a motivare la scelta terapeutica compilando un'apposita scheda aggiuntiva del Piano Terapeutico...

... il controllo dei piani terapeutici per i pazienti naive dovrà essere a carico delle Farmacie ospedaliere o dei Servizi Farmaceutici delle ASL...

... i Medici prescrittori che risulteranno essere inadempienti... saranno chiamati al rimborso della prescrizione...



E' corretto prescrivere ad un Paziente con malattia renale cronica non in emodialisi una EPO alfa biosimile (somministrazione e.v., tre volte alla settimana) in presenza di una EPO long-acting (autosomministrazione s.c. ogni 15-30 giorni)?



Grazie per la vostra attenzione