



Napoli
14 Ottobre 2008

Quali innovazioni oggi nel trattamento dell'anemia

FRANCESCO LOCATELLI

Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale

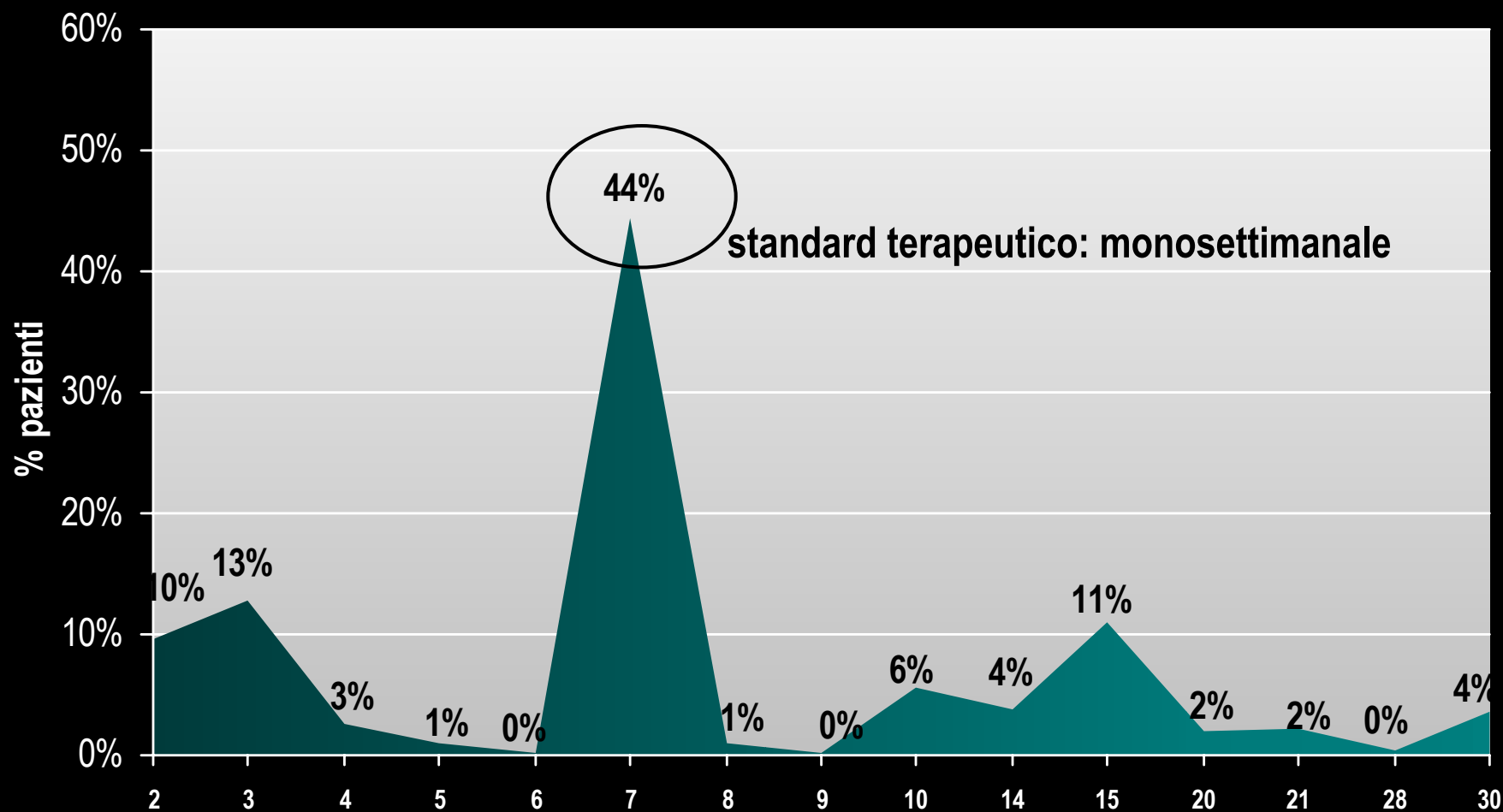
Ospedale "A . Manzoni" Lecco

How should be the ideal ESA?

- Effective
- Safe
- Flexible administration route (i.v. and s.c.)
- Less frequent administration schedule
- Cheap

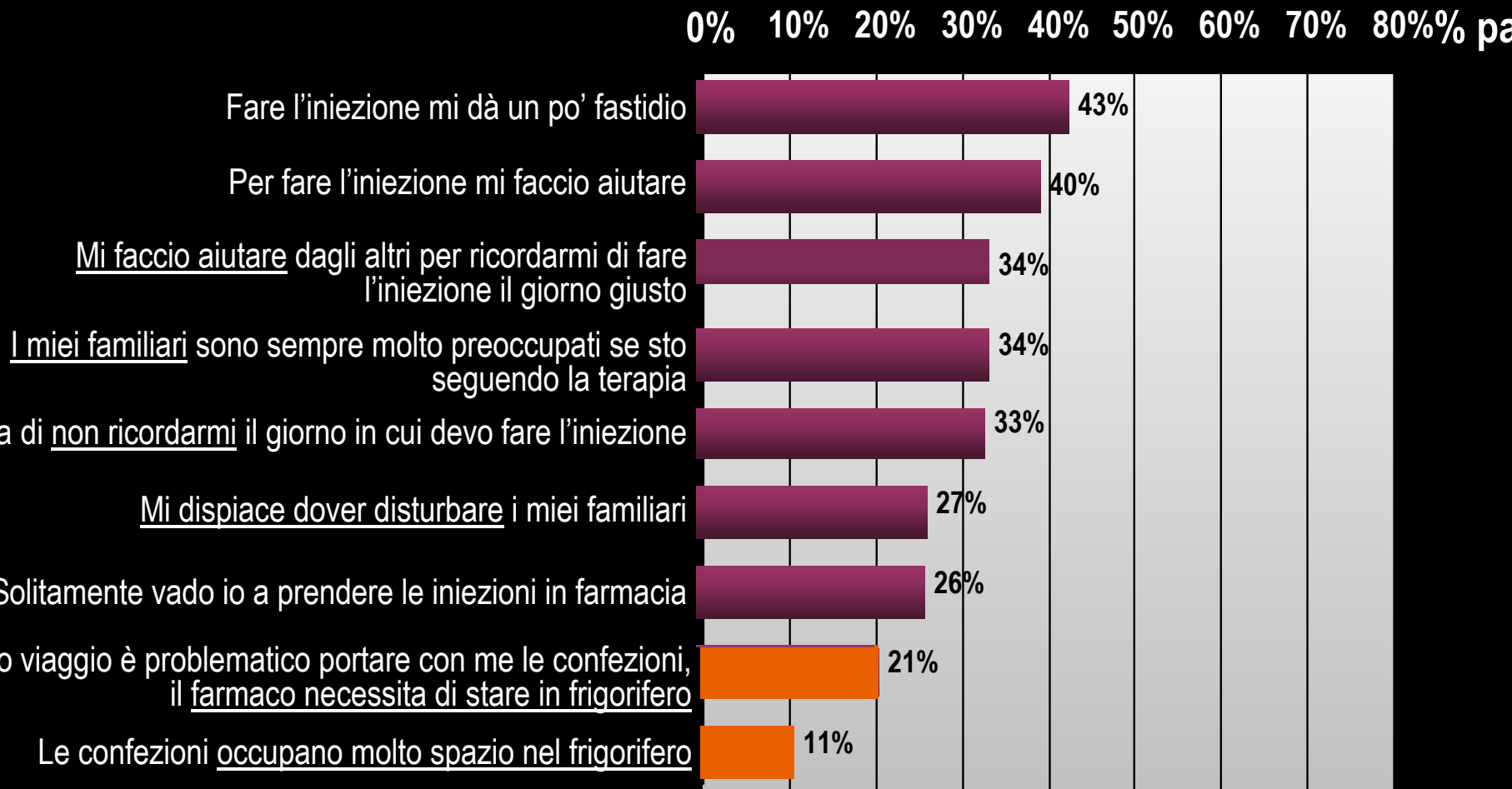
Profilo attuale della terapia con ESA nei pazienti con IRC non in dialisi

Survey condotta da TNS healthcare su
650 pazienti con IRC non in dialisi in terapia con ESA
in 80 centri italiani (maggio 2008)



Pratiche legate alla terapia antianemica in cui il paziente si riconosce

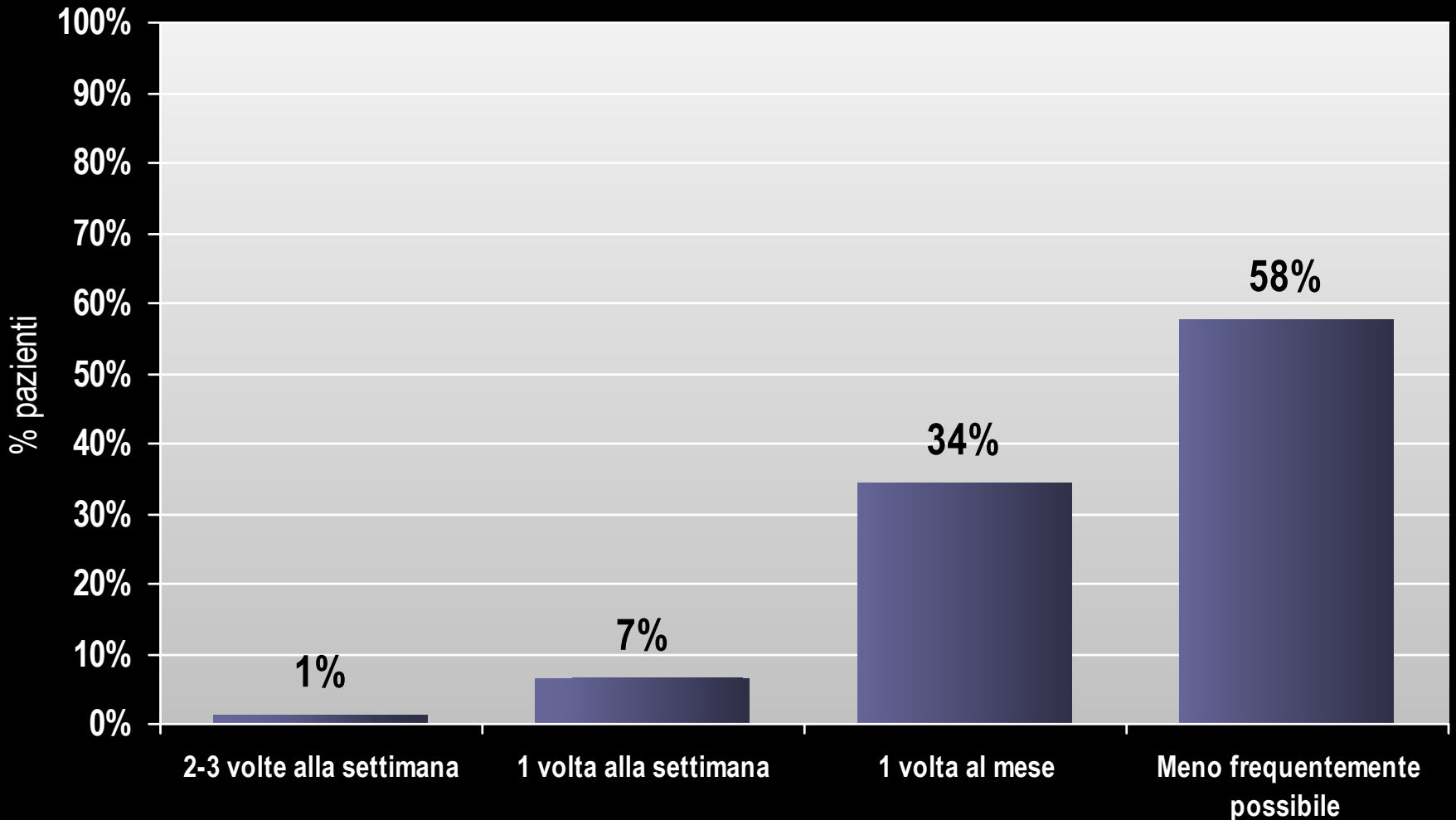
di delle seguenti situazioni pratiche Le è capitato di trovarsi se pensa alla Sua terapia per anemia



diarsi.

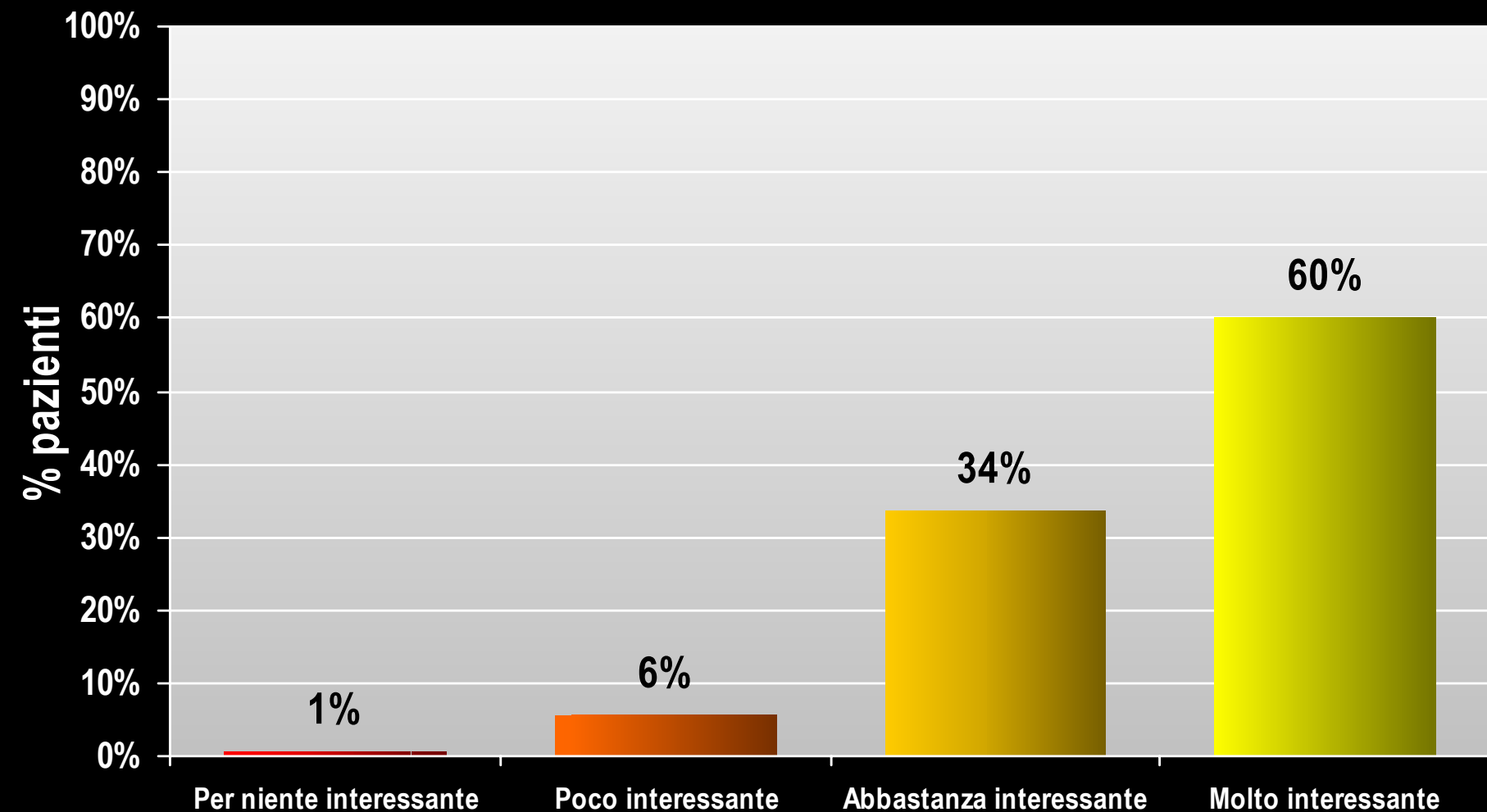
la frequenza ideale di somministrazione

parità di efficacia, se potesse scegliere, ogni quanto tempo vorrebbe fare l'iniezione?



Interesse verso una nuova terapia monomensile

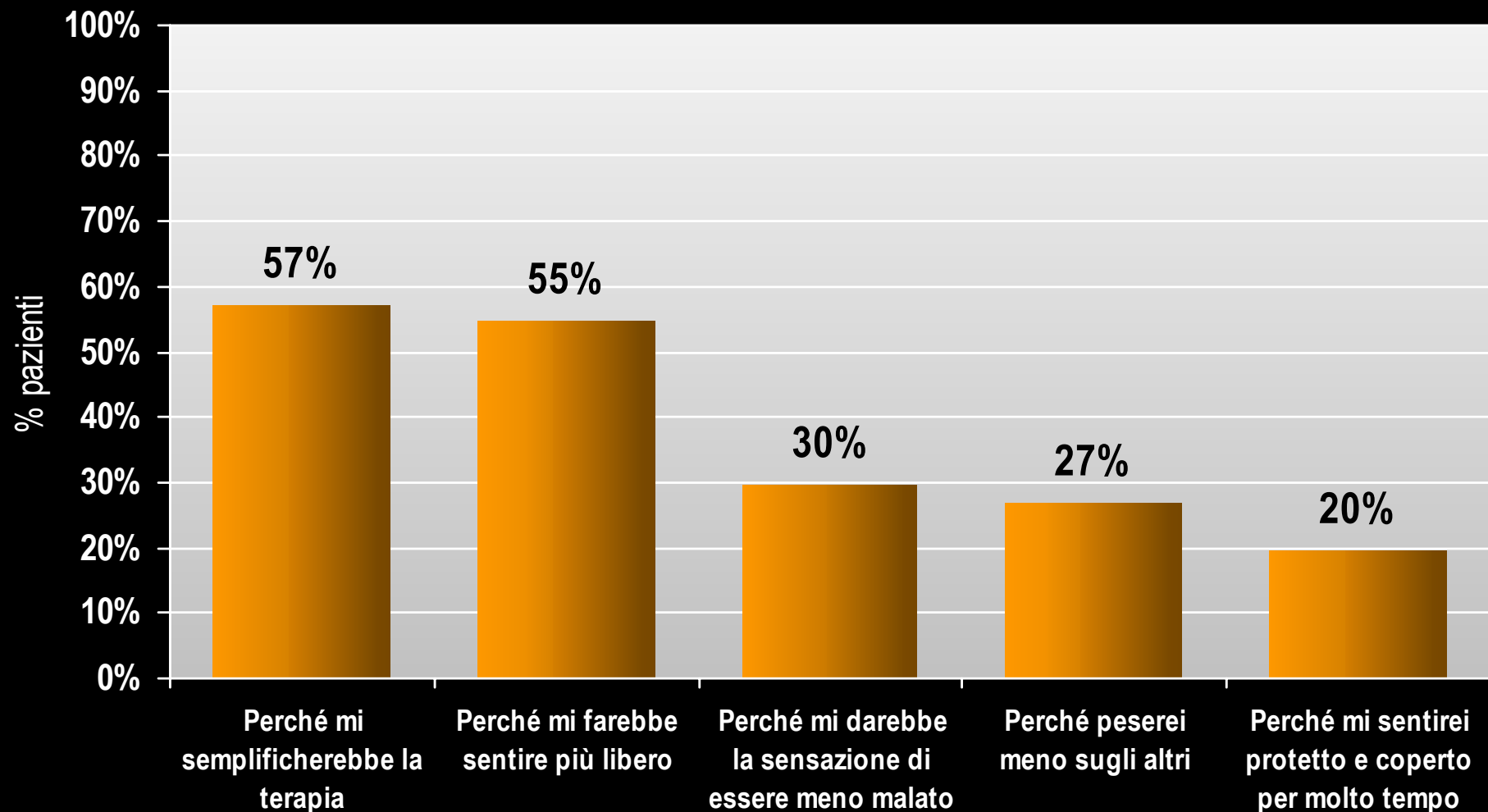
Supponiamo che sia disponibile un nuovo farmaco contro l'anemia, che si somministra una volta al mese. In che misura considererebbe interessante questo prodotto



Base: 643 pazienti

Motivi di interesse per la terapia monomensile

Quali dei motivi elencati potrebbe essere per Lei interessante questo prodotto si prende una volta al mese?



Numero medio citazioni: 1,9

Base: 635 paz

Cosa vorrebbe il nefrologo da una terapia monomensile per l'anemia?

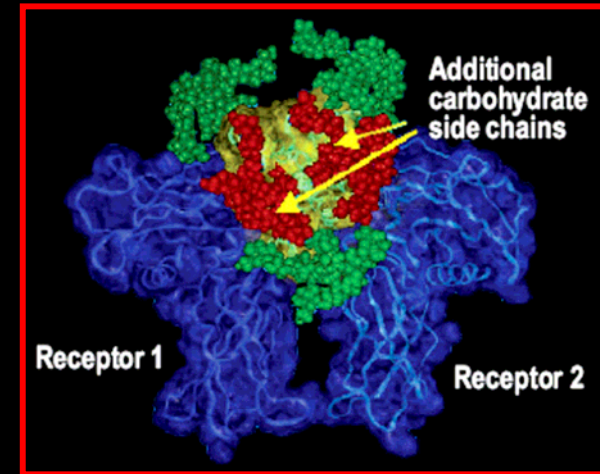
- Comparable safety to shorter-acting ESAs
- An approach applicable for all patients
- No loss of efficacy post conversion from any ESA
 - stability of Hb levels post conversion
- A simple conversion protocol

Currently available

ESAs

recombinant human erythropoietin (rHuEPO): 1st generation

Epoetin alfa
Epoetin beta
Epoetin delta

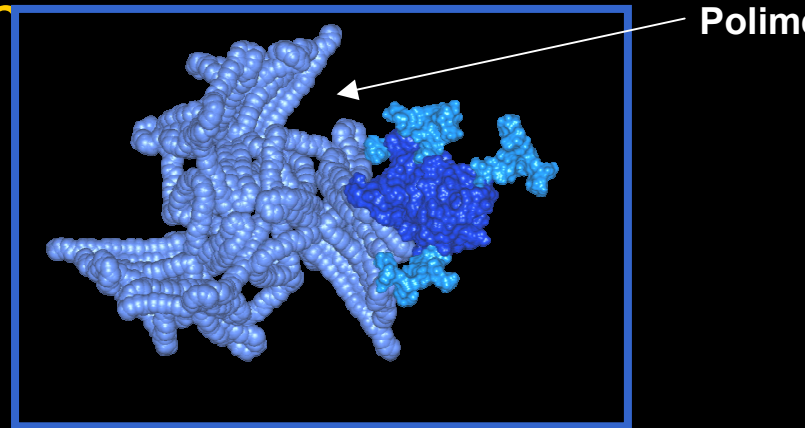


Long-acting ESAs

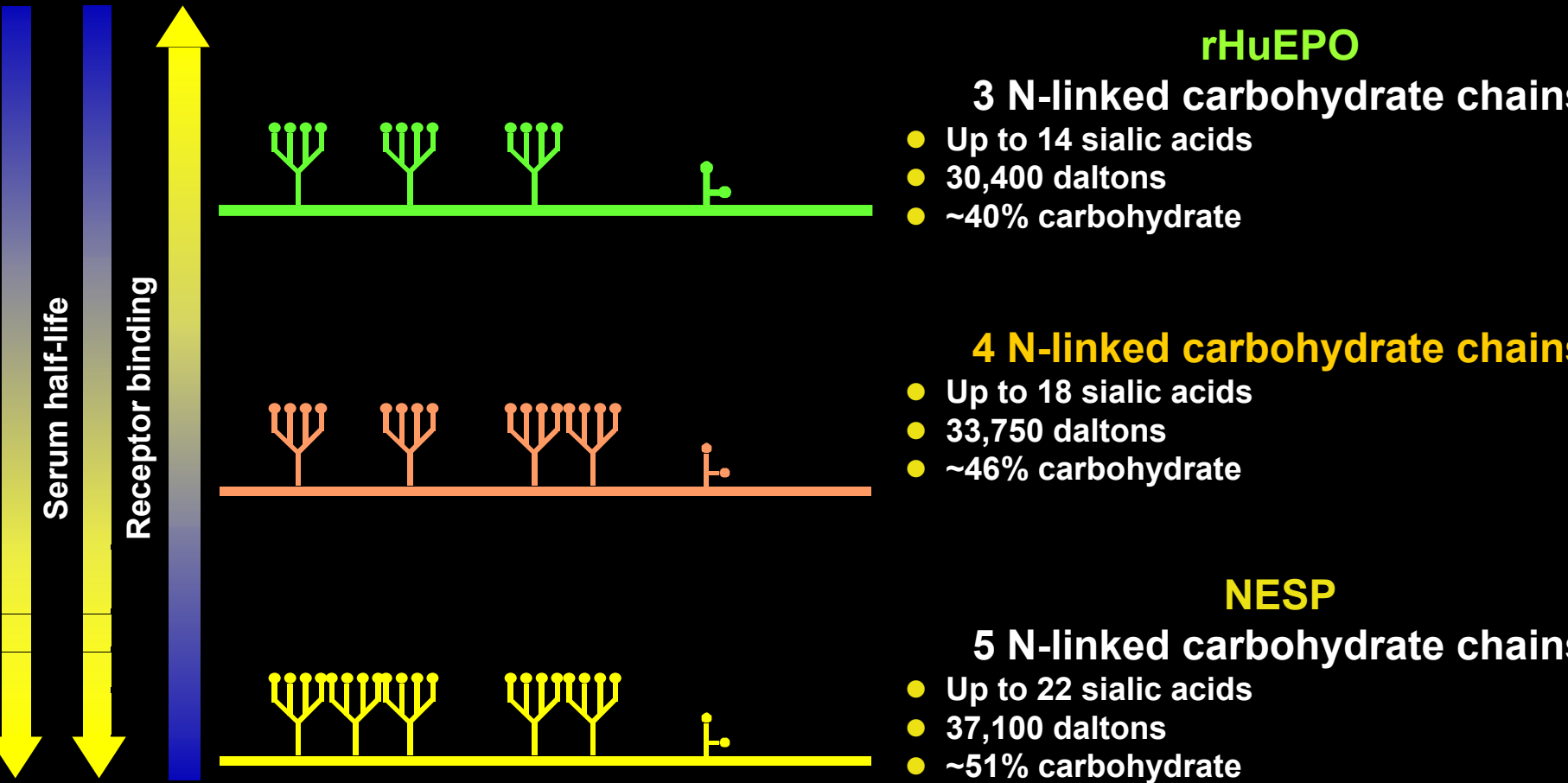
Darbepoetin alfa: 2nd generation

C.E.R.A. - 3rd generation

- Different molecular structure
- Increased biological activity
- Increased biological activity



Biochemical and Biological Properties of rHuEPO and Glycosylation Analogs

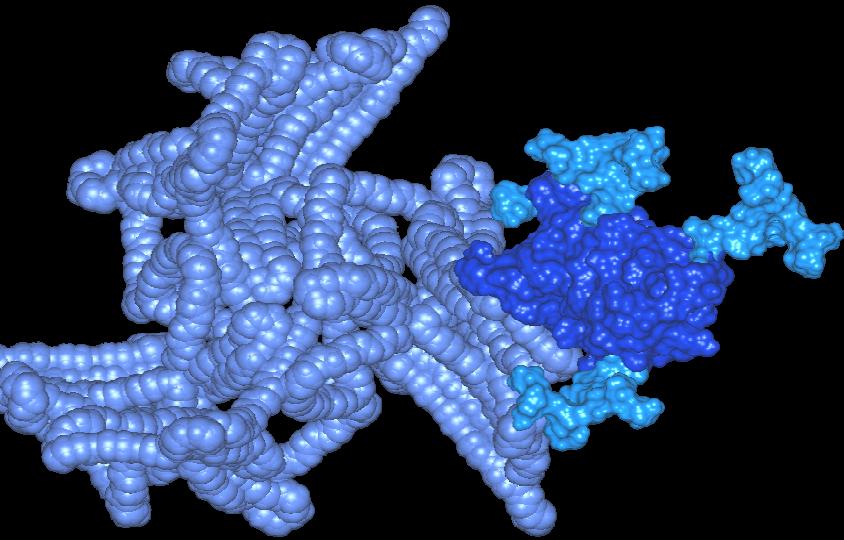


**Nello sviluppo biotecnologico degli ESA
si è cercato di ridurre l'affinità della molecola con
il suo recettore**

Jarsch M et al Pharmacology 2008;81:63-66

C.E.R.A.

Continuous Erythropoietin Receptor Activator

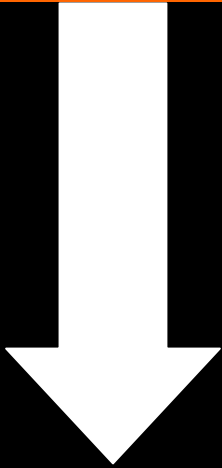


**Molecular weight
~60 000 Da**

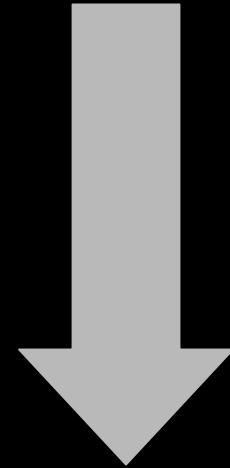
- First continuous erythropoietin receptor activator developed for treatment of anaemia
- Chemically synthesized
- Integration of amide bonds between amino groups and methoxy-polyethylene glycol-succinimidyl butanoic acid

Understanding How C.E.R.A. is Different

**Receptor binding
properties**



**Pharmacokinetic
properties**



Different pharmacologic profile

E.R.A.: pharmacodynamics, pharmacokinetics and efficacy in patients with chronic kidney disease

Federico Locatelli¹ & Bruno Reigner

*Responsabile Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera di Lecco,
Ospedale Alessandro Manzoni, Via Dell' Eremo 9/11, 23900 Lecco, Italy*

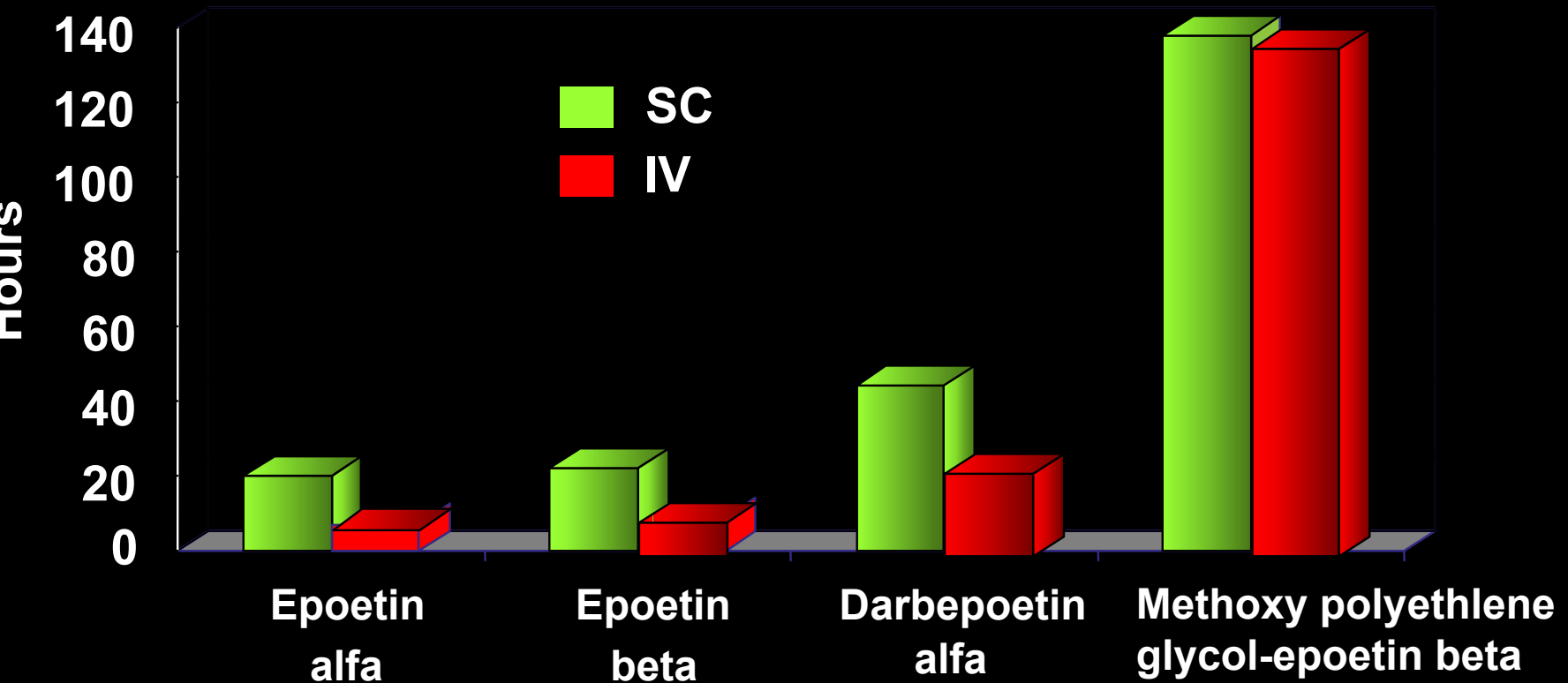
**Expert
Opinion** on Investigational Drugs 16 (10) 2007

Half-Life Comparison

Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta's half-life is much longer than that of epoetin alfa

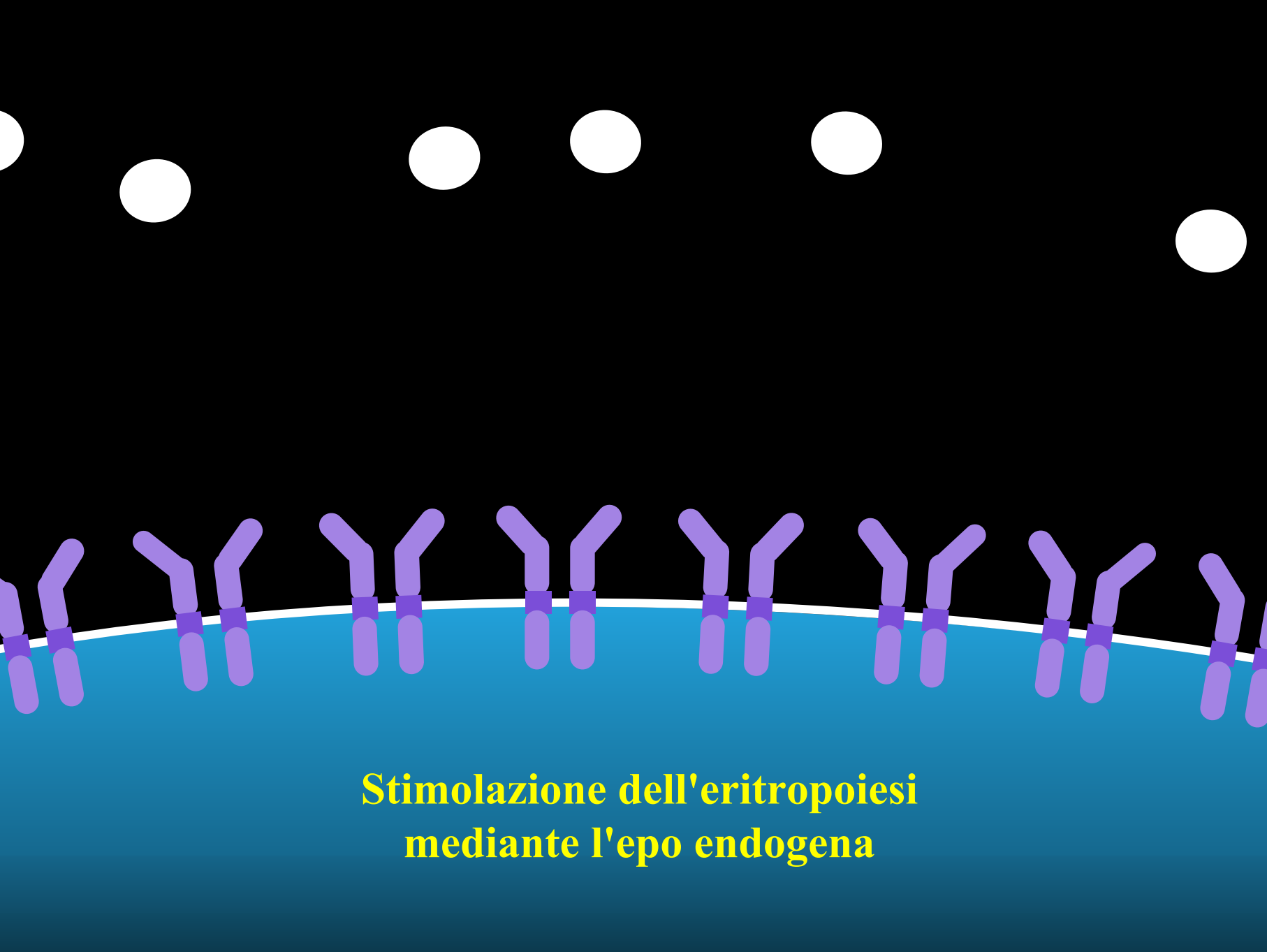
❖ 137 h vs 38 h when given SC

❖ 133 h vs 25 h when given IV

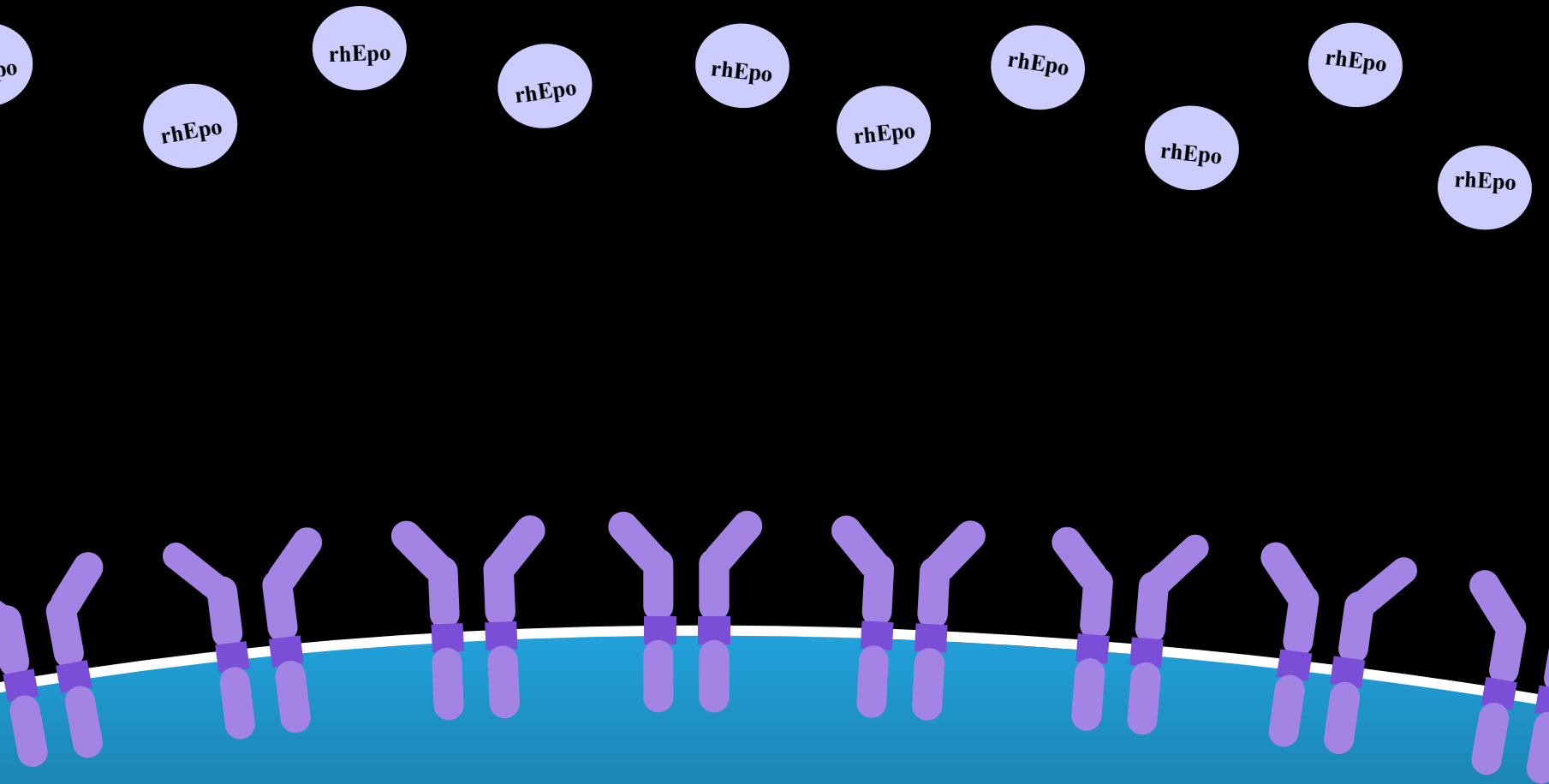


**tudi di cinetiche di legame recettoriale indicano che
C.E.R.A. ha una differente affinità per il recettore
dell'EPO
dovuta principalmente all'associazione più lenta**

Jarsch M et al Pharmacology 2008;81:63-66



**Stimolazione dell'eritropoiesi
mediante l'epo endogena**



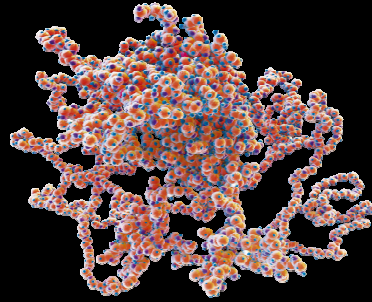
**Stimolazione dell'eritropoiesi
mediante l'epoetine ricombinanti**

C.E.R.A. è caratterizzato da proprietà peculiari che suggeriscono un legame diverso con i recettori



**Stimolazione continua
dell'eritropoiesi mediante C.E.R.A.**

**Struttura
C.E.R.A**



**Attivazione continua
dei recettori dell'EPO**

**Emivita
prolungata**

**Bassa affinità
recettoriale**

**Ridotta
clearance**

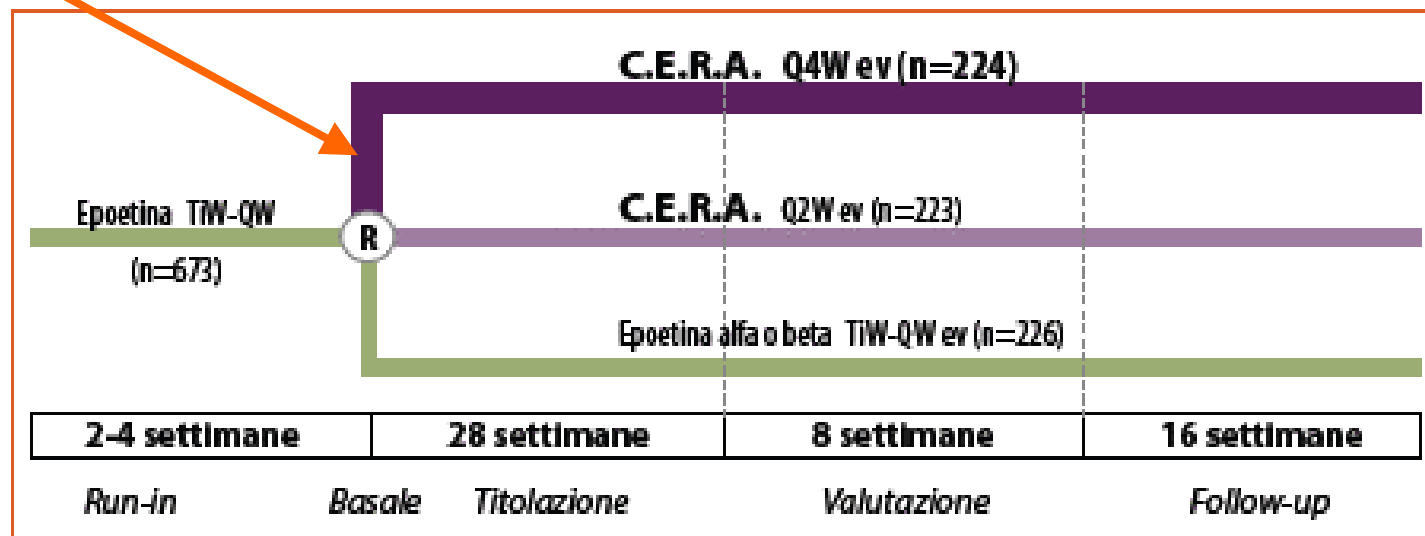
C.E.R.A. nei pazienti sottoposti a dialisi studio di mantenimento MAXIMA

saggio diretto da EPO
3 volte a settimana a
C.E.R.A. 1 volta al mese



THE LANCET

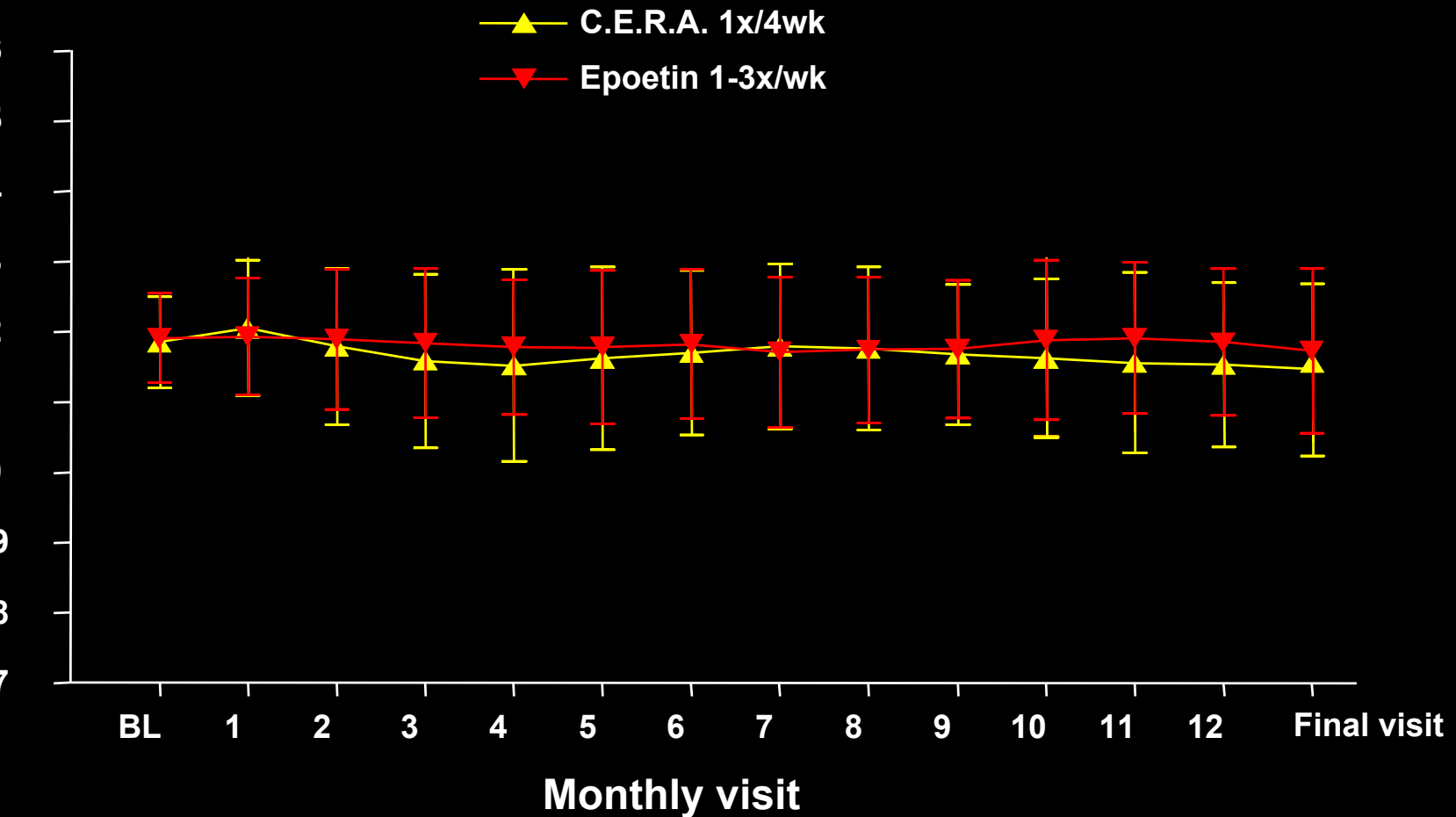
Disegno dello studio MAXIMA



Mod. da Levin 2007

Q4W = 1 volta ogni 4 settimane; Q2W = 1 volta ogni 2 settimane; QW = 1 volta alla settimana; TiW = 3 volte alla settimana

C.E.R.A. 1 volta al mese nei pazienti in dialisi mantenimento dei livelli stabili di emoglobina



R.A.: nei pazienti naïve non in dialisi **Indice di correzione ARCTOS**

CJASN

CJASN ePress. Published on February 20, 2008 as doi: 10.2215/CJN.00480107

3A. Corrects Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis: Results of a Randomized Clinical Trial

C. Macdougall,* Rowan Walker,* Robert Provenzano,[‡] Fernando de Azavedo,[§]
D. Locay,^{||} Paul C. Nader,[§] Francisco de Paula de Almeida,^{||} Douglas W. Doucette,[¶] and
Beyer,^{**} on behalf of the ARCTOS study investigators

ment of Renal Medicine, King's College Hospital, London, U.K.; *Department of Nephrology, Royal Melbourne Hospital, Parkville, Australia; †Department of Nephrology, St John Hospital and Medical Center, Michigan; ‡Nephrology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; §Nephrology Medical Group, Ocala, Florida; ||Capital Nephrology Associates of Texas Ltd., Austin, Texas; **Department of Renal Dialysis, A. Manzoni Hospital, Lecco, Italy; ***F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland.

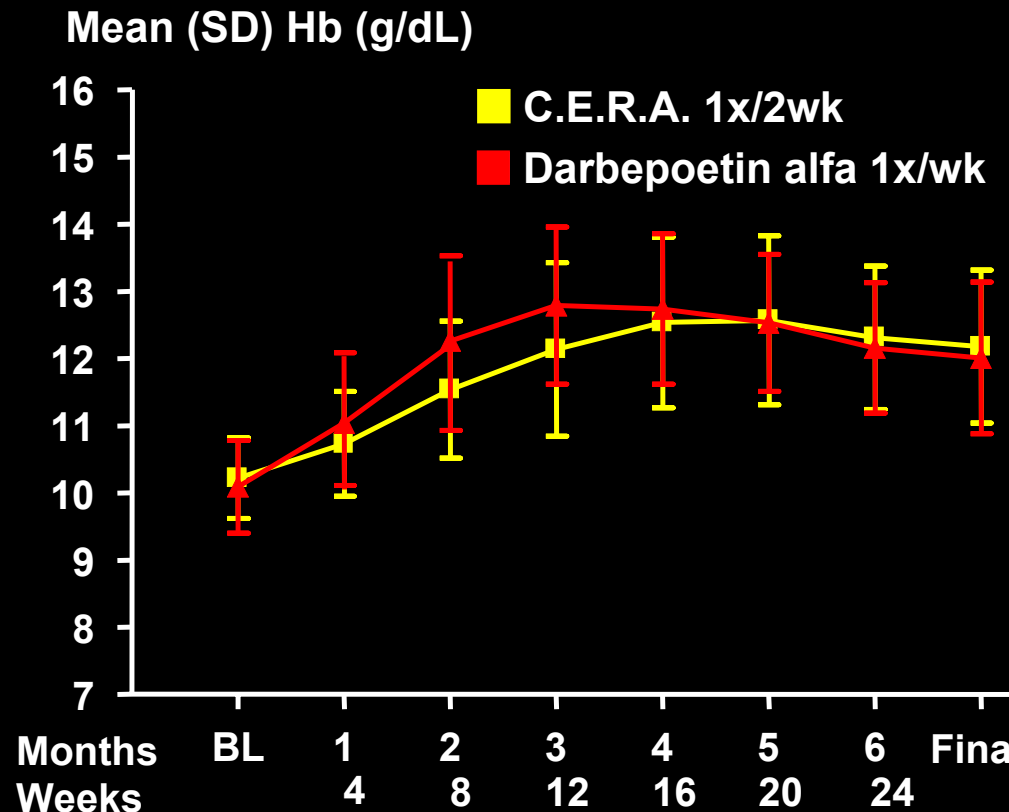
R.A. 97.5

wk

epoetin
1x/wk

96.3

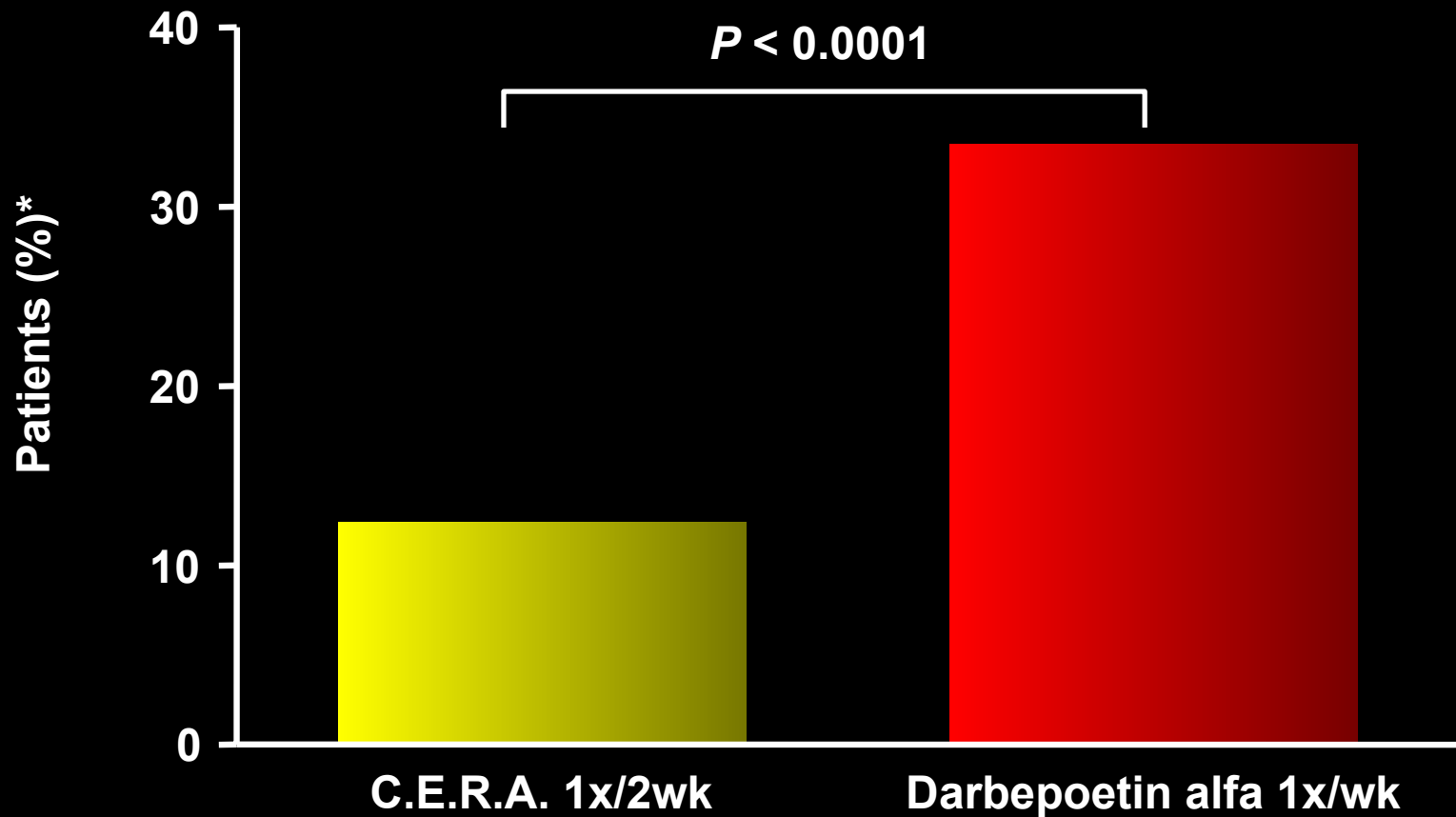
92.1-98.6



**Elevato tasso di risposte
correzione piu' graduale dei livelli di Hb**

C.E.R.A.: ridotto rischio di overshooting

CTOS: ITT population



patients with ≥ 1 Hb value > 13 g/dL during first 8 weeks

meno pazienti superano Hb 13 g/dL con C.E.R.A. rispetto a Darbepo

C.E.R.A.

Indicazioni terapeutiche

**Trattamento dell'anemia sintomatica
associata ad insufficienza renale cronica**

C.E.R.A.: posologia

Pazienti ESA naïve

➤ 0,6 mcg/kg – una volta ogni 2 settimane

Quando Hb > di 10 g/dl ⇨ **passare a 1 volta al mese**



**Raddoppiando la dose
somministrata
ogni 2 settimane**

C.E.R.A.: posologia

Pazienti già in trattamento con un ESA

precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (mcg/settimana)	precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (mcg/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

C.E.R.A.: modalità di conservazione

- Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo

**a temperatura ambiente (non superiore ai 25°C)
per un unico periodo di 1 mese.**

Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

.E.R.A.: quali vantaggi pratici?

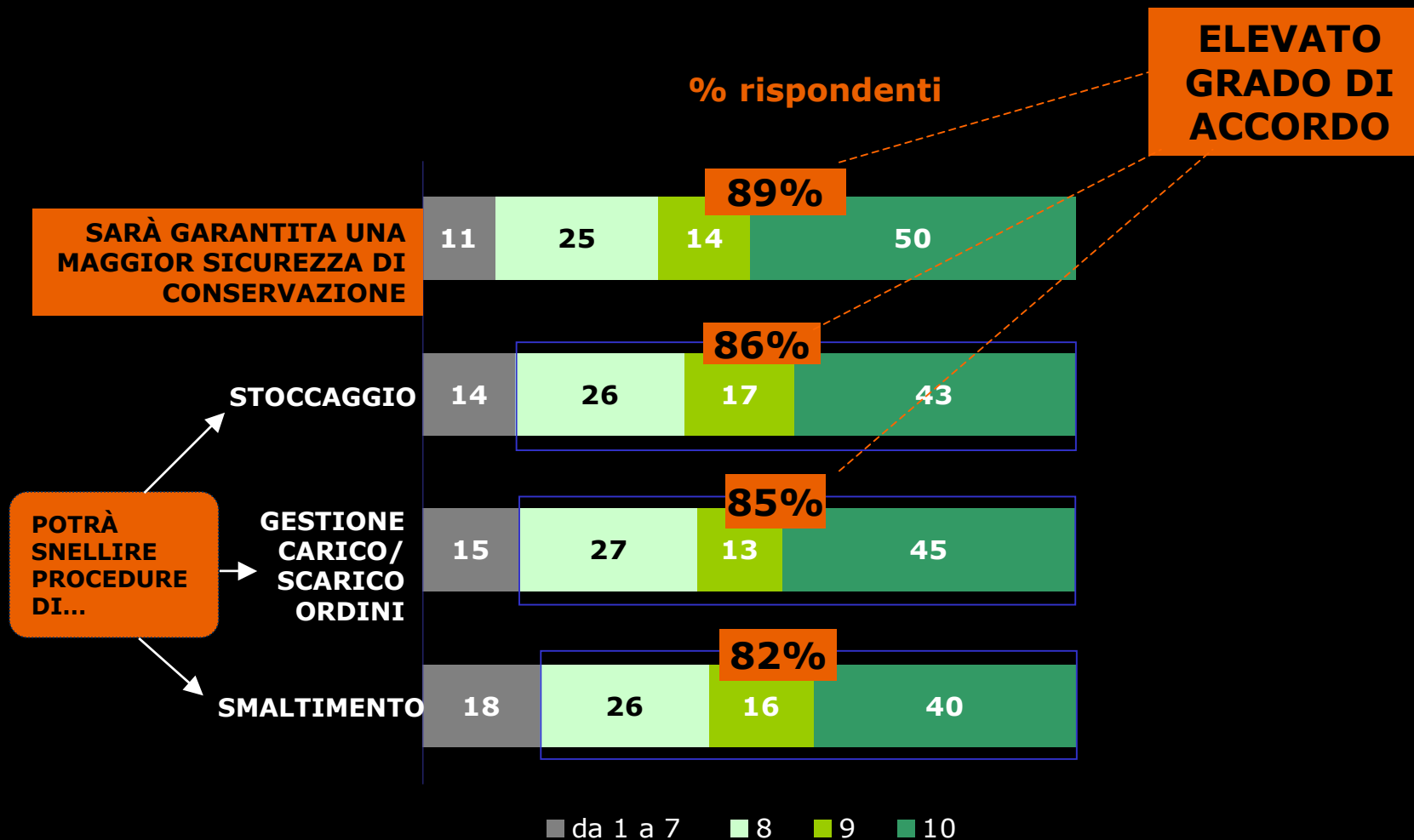
Survey condotta a settembre 2008 da IMS Health

su 100 caposala e 100 infermieri

in 200 centri di dialisi pubblici e privati



Valutazione dei vantaggi percepiti di C.E.R.A. per il personale infermieristico

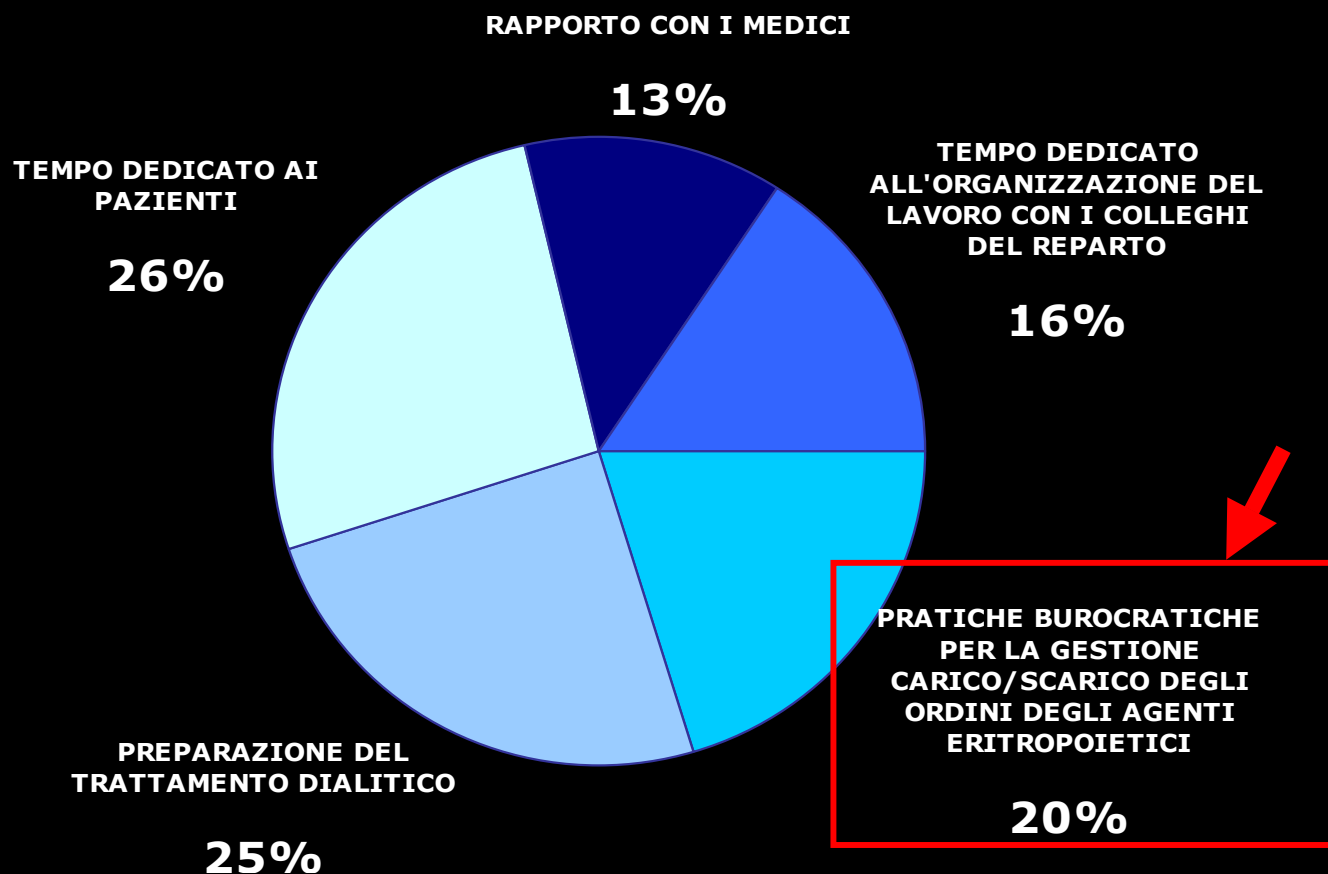


1 = per niente d'accordo
10 = totalmente d'accordo

Source: IMS health

tempo dedicato alle attività nella gestione dei pazienti in dialisi

Fatto 100 il complesso delle attività...



Source: IMS health

Conclusioni

C.E.R.A. somministrato 1 volta al mese
consente di

- Andare incontro alle esigenze dei pazienti
- Garantire efficacia e sicurezza
- Semplificare la gestione dell'anemia renale