
Sicurezza dello switching delle epoetine

Valeria Belleudi

WORKSHOP

Presentazione del rapporto sui farmaci in Toscana 2018

12 DICEMBRE 2018

INTRODUZIONE: Epoetine

- Gli **agenti stimolanti eritropoietici** (ESA) svolgono un ruolo importante nella gestione dell'**anemia** in diversi ambiti terapeutici [oncologico, malattie renali croniche (CKD)]
- Dal **2007** in Europa è disponibile la versione **biosimilare dell'epoetina alfa**
- Il **consumo biosimilare** in Italia nel 2017 ha rappresentato il **51%** dell'intera classe dell'ESA, fortemente influenzato dall'attuazione di diverse politiche sanitarie regionali e ha interessato **principalmente i nuovi utilizzatori**

INTRODUZIONE: Intercambiabilità

- L' **accettazione dei biosimilari** nella comunità medica, in alcuni paesi e aree terapeutiche, continua ad essere **limitata nonostante** rappresentino una grande **opportunità per la sostenibilità del SSN**



***I farmaci biologici sono
intercambiabili con i loro biosimilari.
Senza distinzioni tra pazienti "naïve"
o già in cura.***

INTRODUZIONE: Studi RCT/RWE

- Diversi **studi osservazionali** hanno dimostrato la **comparabilità del profilo di rischio/beneficio nei pazienti con CKD** che **iniziano ESA biosimilare verso** quelli che iniziano con **originator**

Open Access Research

BMJ Open Comparative effectiveness and safety of erythropoiesis-stimulating agents (biosimilars vs originators) in clinical practice: a population-based cohort study in Italy

Francesco Trotta,¹ Valeria Belleudi,¹ Danilo Fusco,¹ Laura Amato,¹ Alessandra Mecozzi,² Flavia Mayer,¹ Massimo Sansone,² Marina Davoli,¹ Antonio Addis¹

J N: DO

REVIEW

Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. origin in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis

Laura Amato¹ · Antonio Addis¹ · Rosella Saule¹ · Francesco Trotta¹ · Zuzana Mitrova¹ · Marina Davoli¹

Received: 2 January 2017 / Accepted: 12 June 2017
© Italian Society of Nephrology 2017

European Journal of Clinical Pharmacology
<https://doi.org/10.1007/s00228-018-2428-2>

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION



Comparative risk/benefit profile of biosimilar and originator erythropoiesis-stimulating agents (ESAs): data from an Italian observational study in nephrology

Domenico Motola¹ · Alberto Vaccheri¹ · Andrea Roncadori² · Monia Donati¹ · Giulia Bonaldo¹ · Anna Covezzoli² · Piera Polidori³ · Stefano Bianchi⁴

BioDrugs (2018) 32:367–375
<https://doi.org/10.1007/s40259-018-0293-2>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Comparative Safety of Originator and Biosimilar Epoetin Alfa Drugs: An Observational Prospective Multicenter Study

Giovanna Stoppa¹ · Carmen D'Amore² · Anita Conforti¹ · Giuseppe Traversa³ · Mauro Venegoni¹ · Maurizio Tagliatela⁴ · Roberto Leone¹ · on behalf of the ESAVIEW Study Group

- **L'effetto dello switching tra diversi ESA** in pazienti già in trattamento su specifici esiti clinici **non è stato ancora pienamente indagato.**

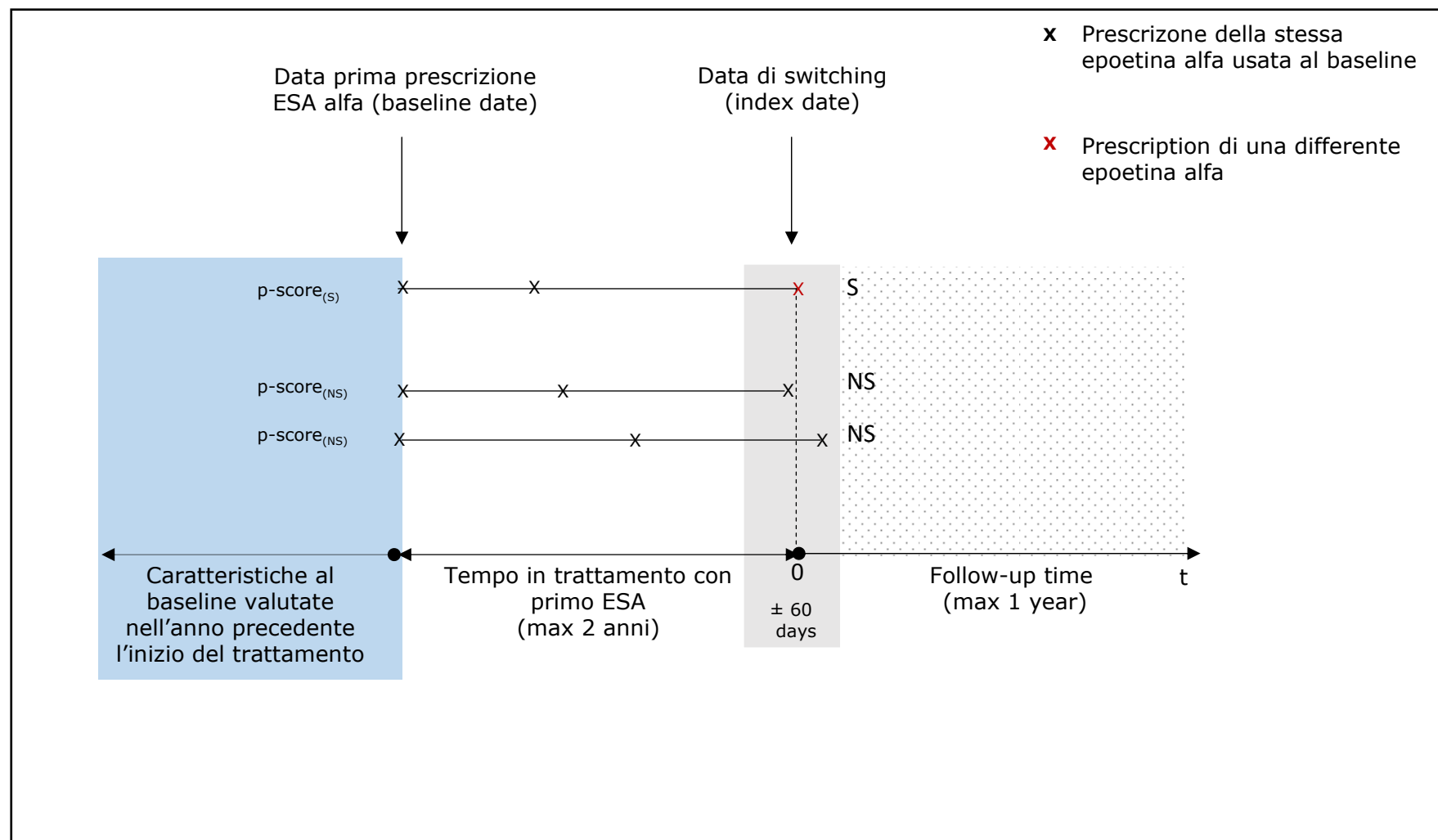
DOMANDA

Quali sono i **rischi associati ad un cambio di terapia tra** le diverse **epoetine** disponibili
(originatori e biosimilari)
in pazienti già in trattamento per anemia da
malattia renale cronica (CKD)?

METODI: Identificazione coorte

- Sono stati **identificati i pazienti con CKD nuovi utilizzatori** di epoetina alfa (biosimilare o originator) residenti e assistiti in 4 aree italiane (Lazio, Toscana, Caserta, Palermo) negli anni 2009-2015.
- Sono stati **selezionati solo i pazienti con almeno un'altra prescrizione di ESA nei 4 mesi successivi** la prima.
- **Per ogni gruppo di iniziatori** di epoetina alfa sulla base delle prescrizioni di ESA identificate nei 2 anni successivi l'inizio della terapia **i pazienti sono stati classificati** in: *switcher* e *non-switcher*

METODI: Switcher S/Non-switchers NS 1:2



I pazienti così selezionati sono stati seguiti a partire dalla data indice fino al primo dei seguenti eventi: interruzione del trattamento (definita utilizzando una tolleranza di 120 dall'ultima erogazione), trasferimento, esito in studio, switch, 12 mesi successivi alla data indice o fine dello studio (31 dicembre 2015)

METODI: Analisi

- ESITI: 1) **mancata efficacia**: trasfusioni di sangue e ricoveri per anemia; 2) **sicurezza**: eventi cardiovascolari maggiori, discrasie o reazioni di ipersensibilità.
- Sono stati stimati i **rapporti tra rischi** per i due esiti negli **switchers vs non-switchers** attraverso modelli di **Cox (HR, IC95%)**. Sono state effettuate diverse analisi di sensibilità e di sottogruppo.
- E' stato calcolata la **probabilità cumulativa** associata alla mancata efficacia o alla sicurezza **nelle due coorti di switchers**: da originator a qualsiasi altra ESA o da biosimilare a qualsiasi altra ESA.

RISULTATI: Popolazione

Nuovi utilizzatori di epoetina alfa con malattia renale cronica (Lazio, Toscana, Caserta, Palermo 2009 - 2015)

18,612

Pazienti con almeno un'altra prescrizione di ESA nei 4 mesi dopo la prima prescrizione

14,400

Epoetina alfa originatore

8,843 (61.4%)

<i>Switcher (21.1%)</i>	<i>Non switcher</i>
1,866	6,977

1,678	3,356
--------------	--------------

da Epoetina alfa originatore
a

<i>Epoetina alfa biosimilare</i>	<i>ESA a breve durata d'azione</i>	<i>ESA a lunga durata d'azione</i>
220	439	1019
13.1%	26.2%	60.7%

Epoetina alfa biosimilare

5,557 (38.6%)

<i>Switcher (11.5%)</i>	<i>Non switcher</i>
639	4,918

565	1,130
------------	--------------

da Epoetina alfa biosimilare
a

<i>Epoetina alfa originatore</i>	<i>ESA a breve durata d'azione</i>	<i>ESA a lunga durata d'azione</i>
243	129	193
43.0%	22.8%	34.2%

Epoetina alfa originatore:
Eprex®

Epoetina alfa biosimilare:
Abseamed®; Binocrit®;
Retacrit®

ESA a breve durata d'azione:
Neorecormon®; Eporatio®

ESA a lunga durata d'azione:
Aranesp®; Nespo®;
Mircera®

RISULTATI: Popolazione

Nuovi utilizzatori di epoetina alfa con malattia renale cronica (Lazio, Toscana, Caserta, Palermo 2009 - 2015)

18,612

Pazienti con almeno un'altra prescrizione di ESA nei 4 mesi dopo la prima prescrizione

14,400

Epoetina alfa originatore

8,843 (61.4%)

Switcher (21.1%)

1,866

Non switcher

6,977

1,678

3,356

da Epoetina alfa originatore

Epoetina alfa biosimilare	ESA a breve durata d'azione	ESA a lunga durata d'azione
220	439	1019
13.1%	26.2%	60.7%

13.1%

26.2%

60.7%

Epoetina alfa biosimilare

5,557 (38.6%)

Switcher (11.5%)

639

Non switcher

4,918

565

1,130

da Epoetina alfa biosimilare

Epoetina alfa originatore	ESA a breve durata d'azione	ESA a lunga durata d'azione
243	129	193
43.0%	22.8%	34.2%

43.0%

22.8%

34.2%

Epoetina alfa originatore:
Eprex®

Epoetina alfa biosimilare:
Abseamed®; Binocrit®;
Retacrit®

ESA a breve durata d'azione:
Neorecormon®; Eporatio®

ESA a lunga durata d'azione:
Aranesp®; Nespo®;
Mircera®

ULTATI: Caratteristiche

	Originator						Biosimilar					
	Pre-match			Post-match			Pre-match			Post-match		
	Switcher	Non switcher	p-value	Switcher	Non switcher	p-value	Switcher	Non switcher	p-value	Switcher	Non switcher	p-value
1866	6977		1678	3356		639	4918		565	1130		
%	%		%	%		%	%		%	%		
	51.8	51.8	0.9594	51.6	50.7	0.5632	48.0	50.0	0.3572	49.4	51.1	0.5140
	48.2	48.2		48.4	49.3		52.0	50.0		50.6	48.9	
	4.7	3.2	<0.0001	3.9	4.0	0.9511	1.4	1.9	<.0001	1.6	1.4	0.8110
	16.1	12.9		14.9	14.9		16.4	10.5		12.9	11.8	
	57.7	51.5		57.5	56.7		54.8	53.1		56.6	58.9	
	21.5	32.4		23.7	24.3		27.4	34.5		28.8	27.9	
ed to anemia	14.7	14.3	0.6585	14.6	13.3	0.2244	14.7	12.4	0.1056	13.8	12.6	0.4743
entation	16.0	20.8	<0.0001	16.9	17.0	0.8735	18.2	20.4	0.1839	18.8	19.9	0.5733
	19.2	19.5	0.7870	19.0	17.7	0.2889	17.4	14.7	0.0803	16.5	14.6	0.3154
RD disease	22.9	14.8	<0.0001	19.5	19.7	0.9002	17.2	10.1	<.0001	13.8	14.2	0.8051
issions	32.2	33.7	0.4134	33.6	36.8	0.0510	38.0	42.8	0.0085	39.6	43.5	0.2654
	30.1	29.0		29.1	29.0		26.8	27.8		27.6	27.1	
	37.7	37.4		37.2	34.3		35.2	29.4		32.7	29.5	
s/Drug use	15.8	13.8	0.0287	15.0	13.8	0.2302	11.1	10.3	0.5215	10.6	9.4	0.4185
	40.6	39.9	0.6260	40.5	39.8	0.6254	42.4	42.1	0.8776	42.3	43.1	0.7548
	48.1	41.2	<0.0001	45.6	43.3	0.1271	44.8	44.0	0.7101	44.8	44.5	0.9174
	24.2	28.3	0.0004	25.5	24.4	0.3930	25.2	24.4	0.6518	26.9	24.6	0.3048
	17.6	19.4	0.0806	18.4	16.3	0.0596	17.4	18.2	0.6180	18.1	15.7	0.2111
lar disease	8.8	10.5	0.0331	9.1	7.6	0.0625	8.9	8.4	0.6552	9.0	3.9	0.5366

ULTATI: Switcher vs Non-switcher

MANCATA EFFICACIA

SICUREZZA

Originatore

alsiasi ESA

alfa biosimilare

orta durata d'azione

unqa durata d'azione

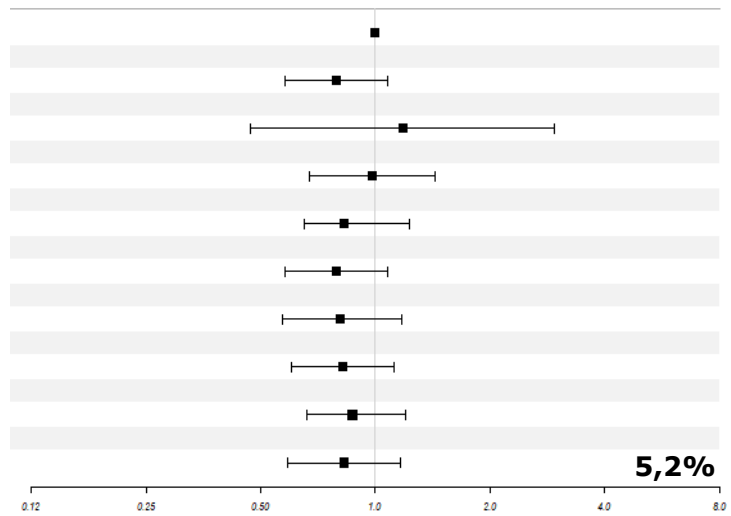
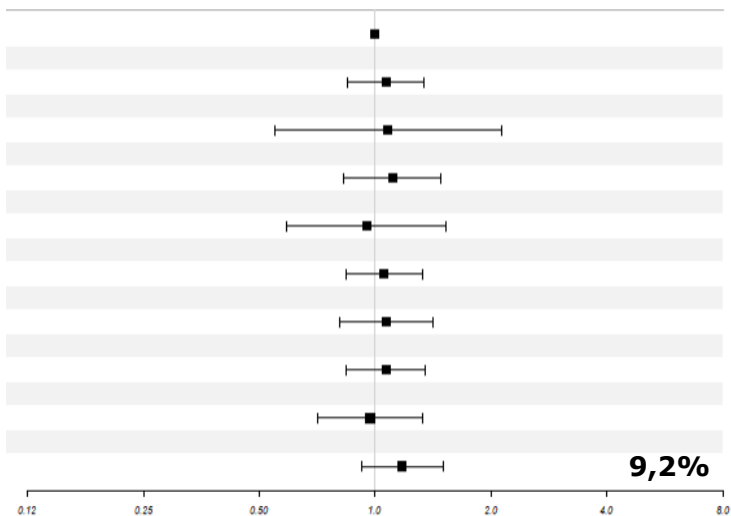
ppo 1

ppo 2

anno

e a 90 giorni

e a 180 giorni



Biosimilare

alsiasi ESA

alfa originatore

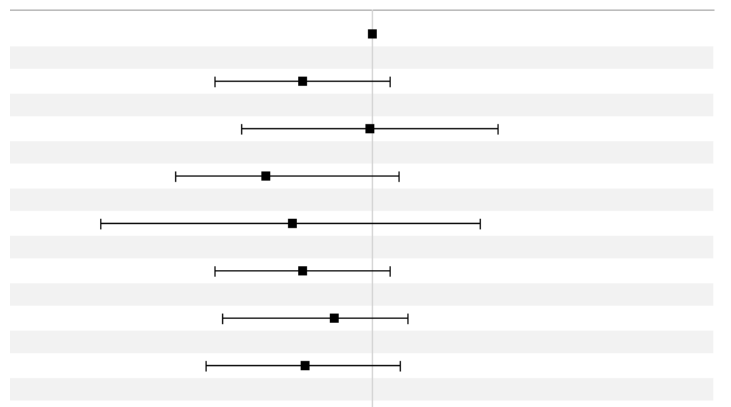
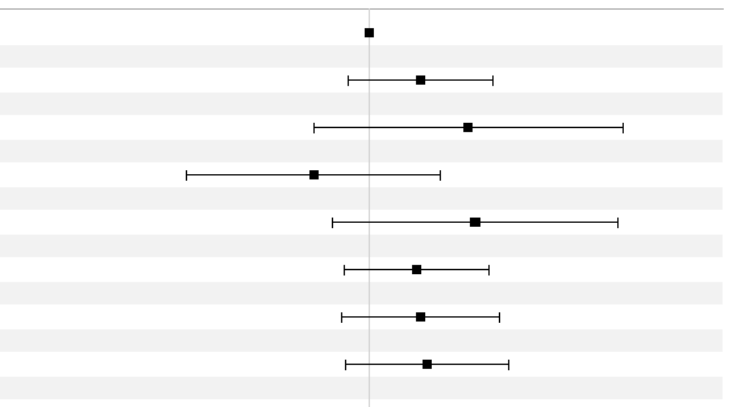
orta durata d'azione

unqa durata d'azione

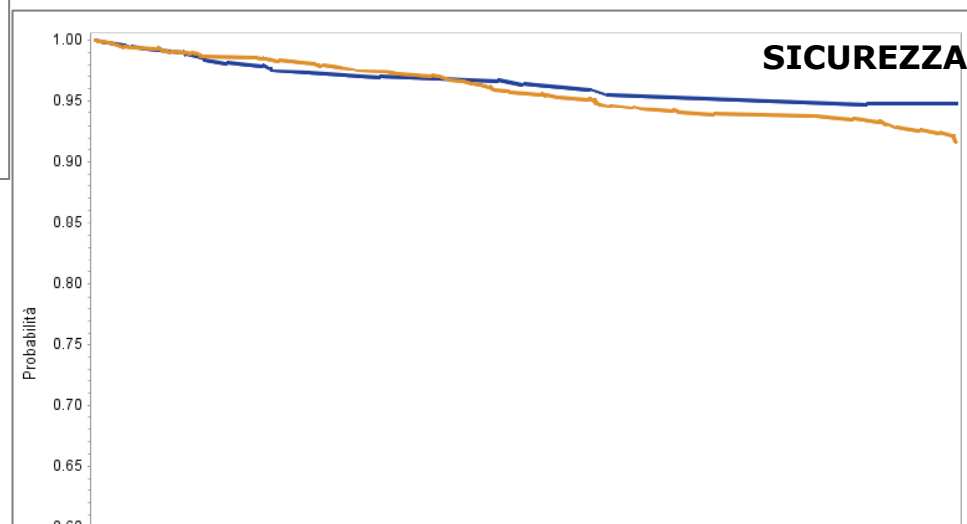
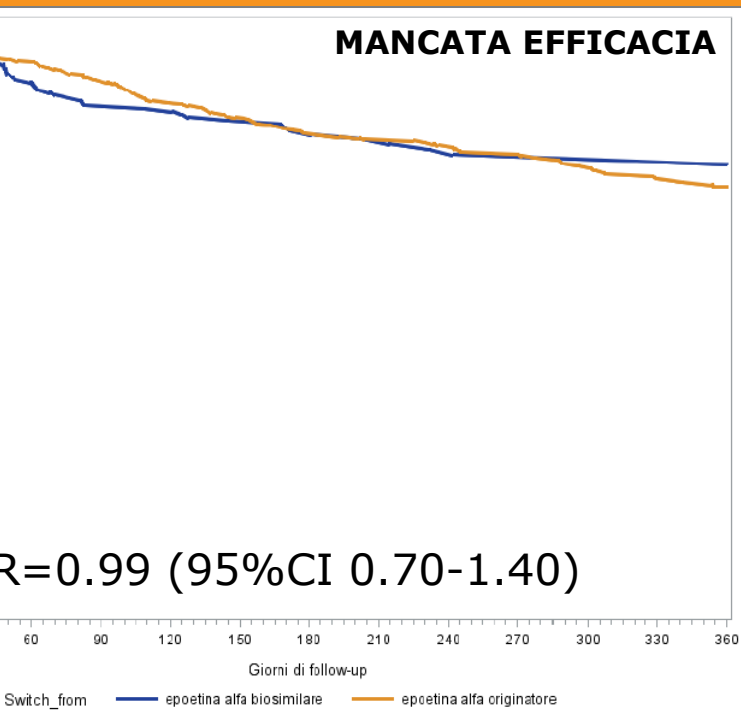
ppo 1

ppo 2

1 anno



ULTATI: Confronto tra switchers



POSTA

azienti con CKD già in trattamento con epoetina alfa non è
osservato ***nessun aumento nel rischio*** in termini di di
cata di efficacia o di sicurezza

chi ha effettuato un cambio di terapia verso altre ESA
tto a **chi è rimasto in trattamento** con la stessa epoetina

i 2 gruppi di switchers: da epoetina alfa originatore verso
ESA vs da epoetina alfa biosimilare verso altre ESA



Valeria Belleudi§, Francesco Trotta§, Antonio Addis, Ylenia Ingrasciotta, Rosa Gini, Marina Davoli, Gianluca Trifirò a nome del gruppo ItaBioNet°

°ItaBioNet (Italian Biosimilar Network)

Gianluca Trifirò, Achille P. Caputi, Ylenia Ingrasciotta, Francesco Giorgianni, Ilenia Marciànò, Valentina Ientile, Alessandro Chinellato, Jenny Bolcato, Roberta Pirolo, Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Armando A. Genazzani, Michele Tari, Maurizio Pastorello, Ilenia Uomo, Salvatore Scondotto, Sebastiano W. Pollina Addario, Pasquale Cananzi, Roberto Da Cas, Giuseppe Traversa, Mariangela Rossi, Marina Davoli, Francesco Trotta, Valeria Belleudi, Antonio Addis.

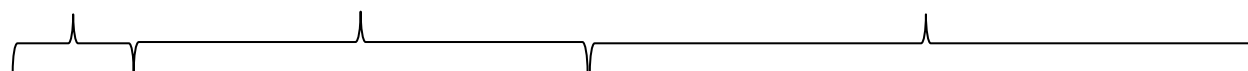
v.belleudi@deplazio.it

ETINE

Originator

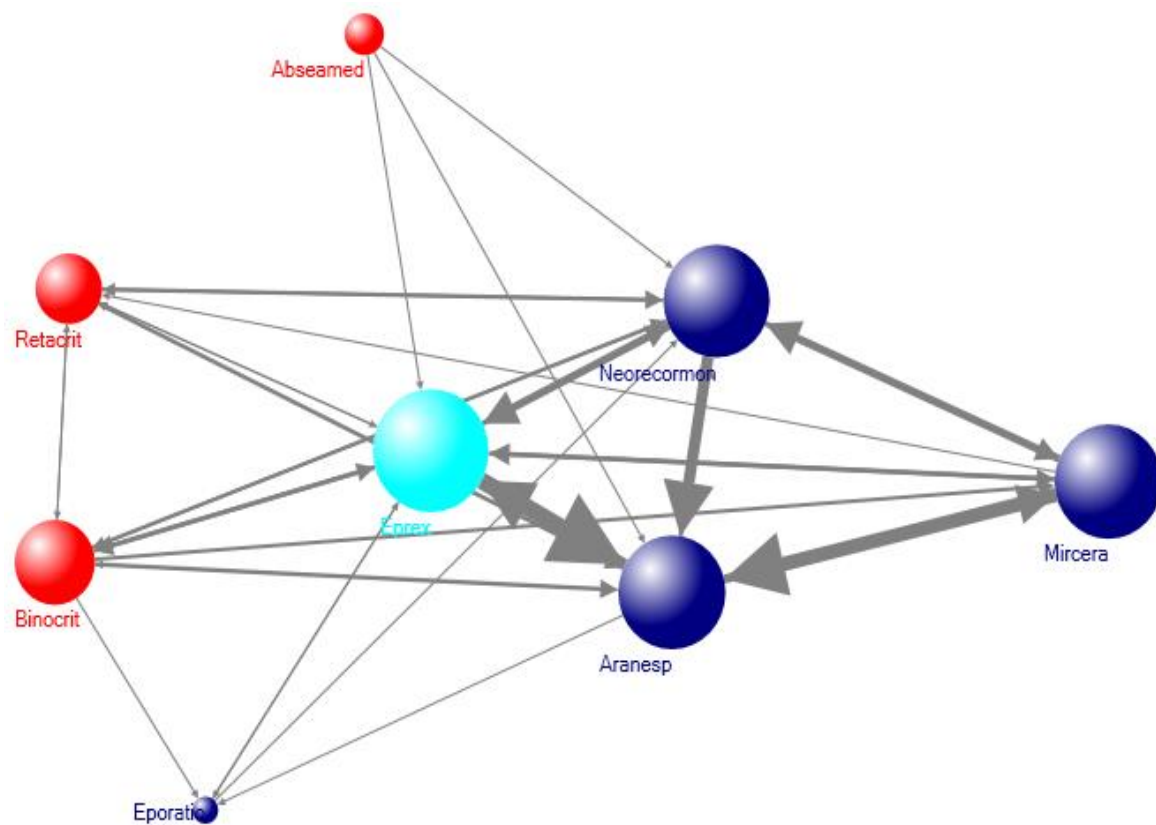
Biosimilar

Other originator



	Principio attivo, nome commerciale							
	epoetina alfa (Eprex)	epoetina alfa (Abseamed)	epoetina alfa (Binocrit)	epoetina zeta (Retacrit)	epoetina teta (Eporatio)	epoetina beta (Neorecormon)	darbepoetina alfa (Aranesp)	Metossipoli etilenglicole-epoetina beta (Mircera)
anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC): - pazienti pediatrici di età compresa tra 1 – 18 anni in dialisi peritoneale. - pazienti adulti in dialisi peritoneale. - pazienti con insufficienza renale non ancora sottoposti per il trattamento dell'anemia grave di grado moderato o grave accompagnata da sintomi clinici nei pazienti. - pazienti con anemia sintomatica e riduzione del fabbisogno di epoetina alfa.	✓	✓	✓	✓	✓ ^a	✓	✓	✓ ^a
anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC): - pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi o mieloma multiplo e a rischio di complicanze ematologiche, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia.	✓	✓	✓	✓	✓ ^b	✓ ^b	✓ ^b	
anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC): - pazienti che fanno parte di un programma di riduzione del sanguinamento per aumentare la quantità di sangue autologo. Il programma è stato studiato solo in pazienti con anemia di grado moderato o grave e riduzione di emoglobina nell'intervallo 6-10 g/dl [6,2 – 8,1 mmol/l], nessuna carenza di ferro. I programmi di conservazione del sangue non sono stati studiati e possono essere insufficienti in caso di intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore che richieda un elevato quantitativo di sangue autologo (da 900 a 1800 ml) o di trasfusione di sangue allogeneo (da 5 a 10 unità per gli uomini e da 3 a 5 unità per le donne).	✓	✓	✓	✓		✓		
anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC): - pazienti che non presentano carenze di ferro, prima di sottoporsi a un intervento di chirurgia ortopedica maggiore, a rischio di complicanze da trasfusione, per le quali si preveda l'uso di sangue autologo o di trasfusioni di sangue allogeneo. L'uso di sangue autologo o di trasfusioni di sangue allogeneo è riservato a pazienti con anemia di grado moderato o grave e riduzione di emoglobina nell'intervallo compreso tra 10-12 g/dl [10-12 mmol/l] non sia disponibile un programma di conservazione del sangue autologo, e per i quali si preveda una trasfusione di sangue allogeneo moderata (da 900 a 1800 ml).	✓	✓	✓	✓				

Trading tra epoetine: Lazio 2015-16



Decisioni regolatorie relative alla sostituibilità dei biosimilari



Molte Regioni hanno emanato direttive per promuovere la razionalizzazione della prescrizione e dell'utilizzazione di medicinali biosimilari

- *Paziente naïve;*
- *Continuità terapeutica;*
- *Meccanismi di gestione (Quote prescrittive, sanzioni, procedura di acquisto).*



Entamenti UE: switching, intercambiabilità e sostituibilità dei farmaci

