

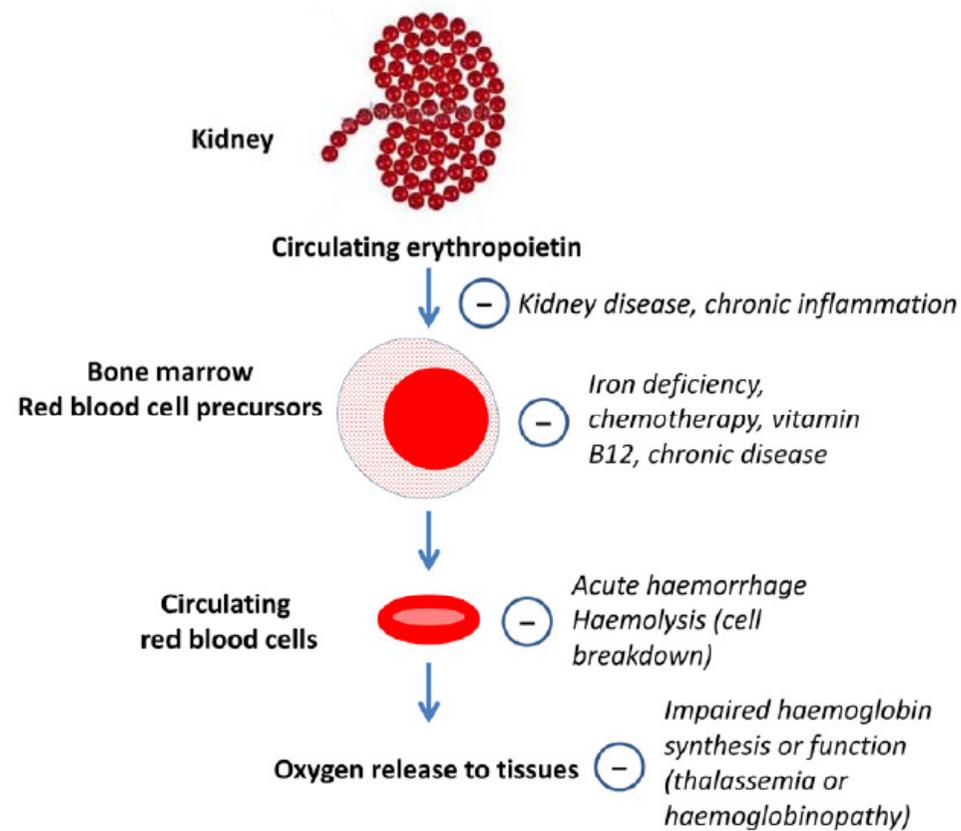
Nefrologia: profilo di sicurezza delle epoetine

Anita Conforti

Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità
Università di Verona

Istituto Superiore di Sanità, 25 giugno 2015

Ruolo dell'eritropoietina



Erythropoiesis Stimulating Agents ESA

FARMACO	MOLECOLA	ORIGINATOR	BIOSIMILARE	ANNO A.I.C.
EPREX	epoetina alfa	✓		1989
BINOCRIT	epoetina alfa		✓	2007
RETACRIT	epoetina alfa		✓	2007
NEORECORMON	epoetina beta	✓		1997
ARANESP	darbepoetina	✓		2001
MIRCERA	C.E.R.A.	✓		2007

ESAVIEW

- Studio **multicentrico prospettico osservazionale** di coorte sugli **eventi avversi** insorti in **pazienti emodializzati** in trattamento con **ESA originator o biosimilari** condotto in Veneto, Sardegna, Molise e Liguria
- Ha incluso pazienti sottoposti a trattamento emodialitico, con frequenza almeno bisettimanale che sono stati seguiti per un anno, dal 1/10/2013 al 30/09/2014
- Le informazioni sono state registrate da un monitor, appositamente formato, su una piattaforma online creata per lo studio
- Il protocollo è stato elaborato con la collaborazione dei clinici attraverso una serie di incontri preliminari

Obiettivi dello studio

OBIETTIVO PRIMARIO:

Valutare il **profilo di sicurezza** in termini di incidenza di eventi avversi/reazioni avverse da farmaci ESA originator e da ESA biosimilari nei pazienti emodializzati.

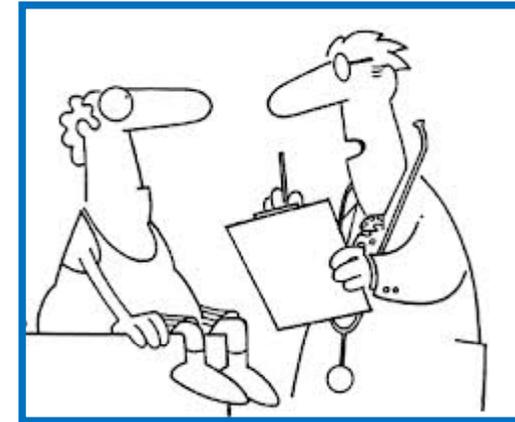
OBIETTIVI SECONDARI:

Valutare **l'efficacia** degli ESA originator e biosimilari nei pazienti emodializzati;
Valutare il **costo-efficacia** di ESA originator e biosimilari nei pazienti emodializzati.

Informazioni raccolte per ogni paziente

All'ingresso nello studio:

- dati anagrafici
- accesso vascolare: FAV o CVC
- peso corporeo (kg)
- numero delle sedute di dialisi/settimana
- anamnesi: causa di dialisi, patologie concomitanti e precedenti
- attesa di trapianto
- terapia farmacologica



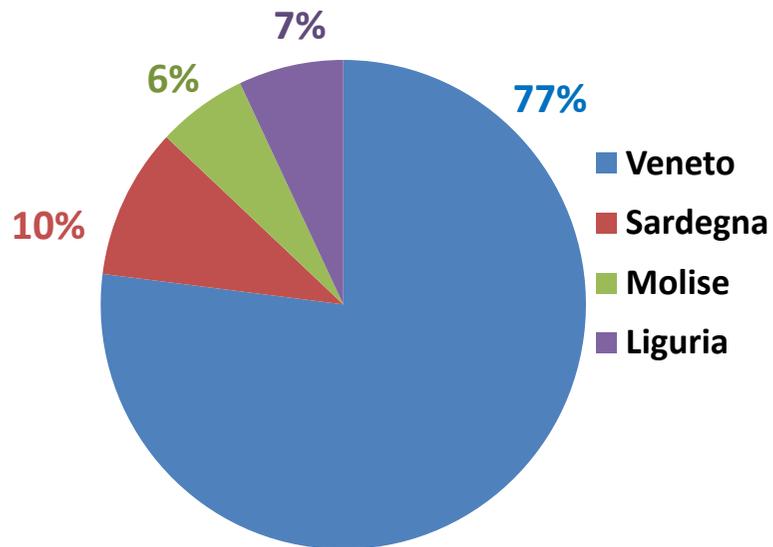
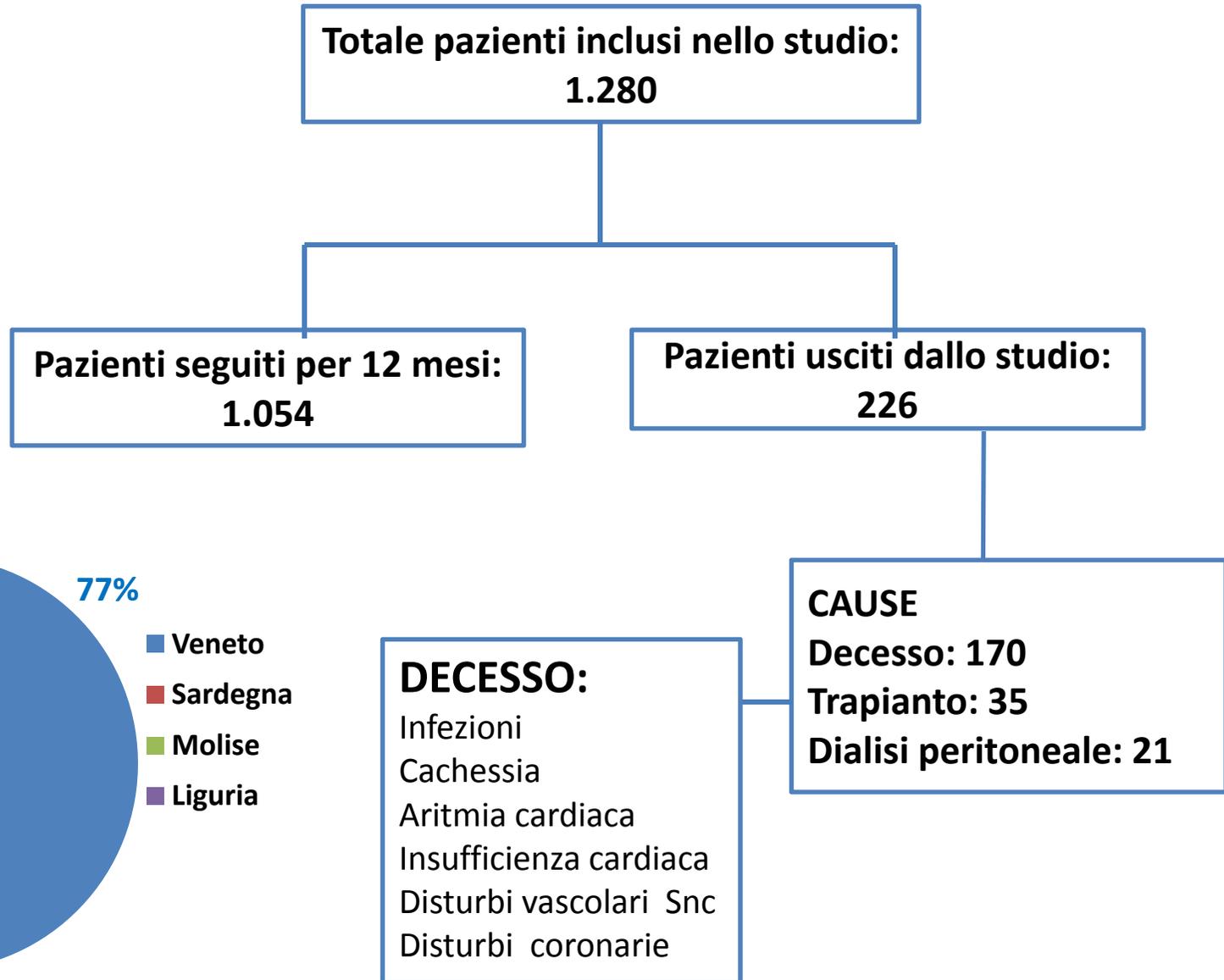
Con cadenza mensile :

- terapia con ESA (specialità, dosaggio e numero di confezioni)
- terapia farmacologica
- trasfusioni
- dati di laboratorio:
 - Emoglobina (g/dl)
 - Ferritina (ng/ml) o TSAT (%)
 - Kt/V (numero)
 - PCR (mg/ml)
 - Reticolociti (%)
 - PTH (pg/ml)
- lettura del diario clinico e discussione con i medici

Eventi avversi/reazioni avverse

EVENTO AVVERSO/REAZIONE AVVERSA DA FARMACO
Aplasia <u>Eritroide</u> Pura (PRCA)
Reazione da ipersensibilità
Reazione anafilattica
Infezioni
Convulsioni
Ictus ischemico/emorragico
Attacco ischemico transitorio
Trombosi venosa profonda
Trombosi arteriosa
Trombosi dell'arteria retinica
Trombosi di fistola emodialitica
Infarto del miocardio
Ischemia del miocardio
Fibrillazione atriale
Alterazioni del ritmo cardiaco
Embolia polmonare
Comparsa di neoplasia
Reazione cutanea grave

Coorte dei pazienti



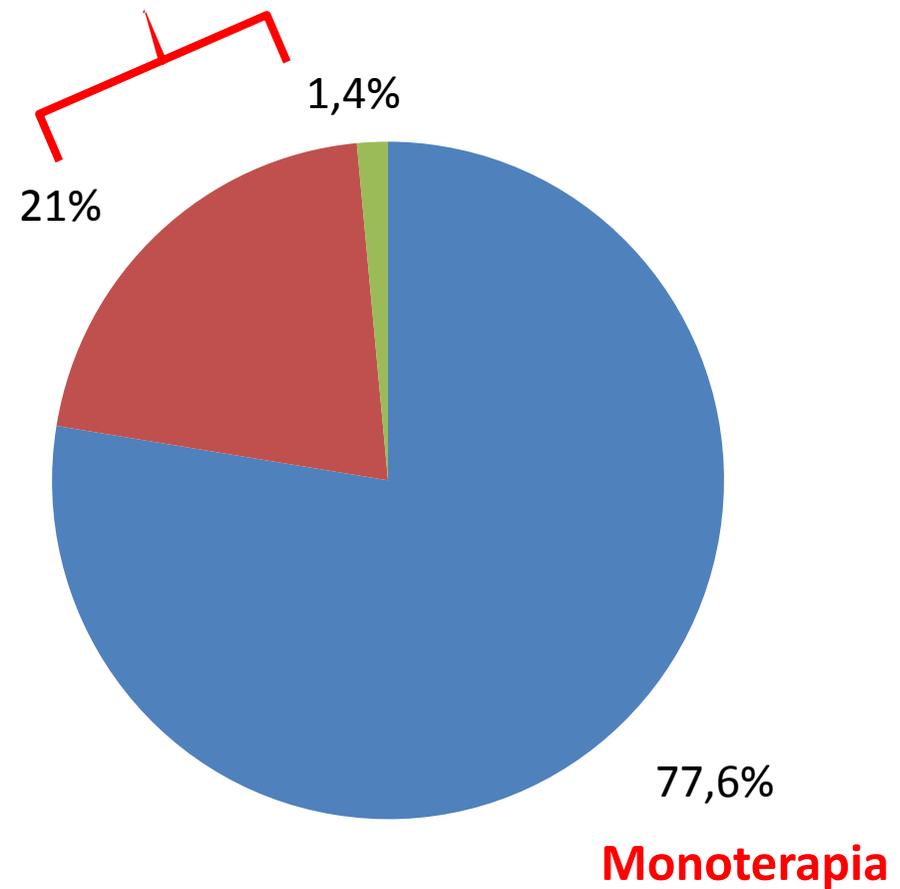
Caratteristiche della popolazione

	TOTALE	PREVALENTI	INCIDENTI
N. pazienti	1280	1132 (88,4%)	148 (11,6%)
Età media	68,4 ± 14,2	68,3 ± 14,2	69,2 ± 13,6
Maschi %	64%	64%	66%
Anni di dialisi: ≤1	24%	19%	59%
1-5	44%	46%	28%
>5	32%	35%	13%
N. sedute di dialisi: Tre / due / variabile	88% / 9% / 3%	88% / 9% / 3%	80% / 13% / 7%
Accesso vascolare: FAV / CVC / variabile	73% / 23% / 4%	74% / 22% / 4%	59% / 32% / 9%
Attesa di trapianto: no / si / variabile	85% / 13% / 2%	84% / 13% / 3%	91% / 8% / 1%

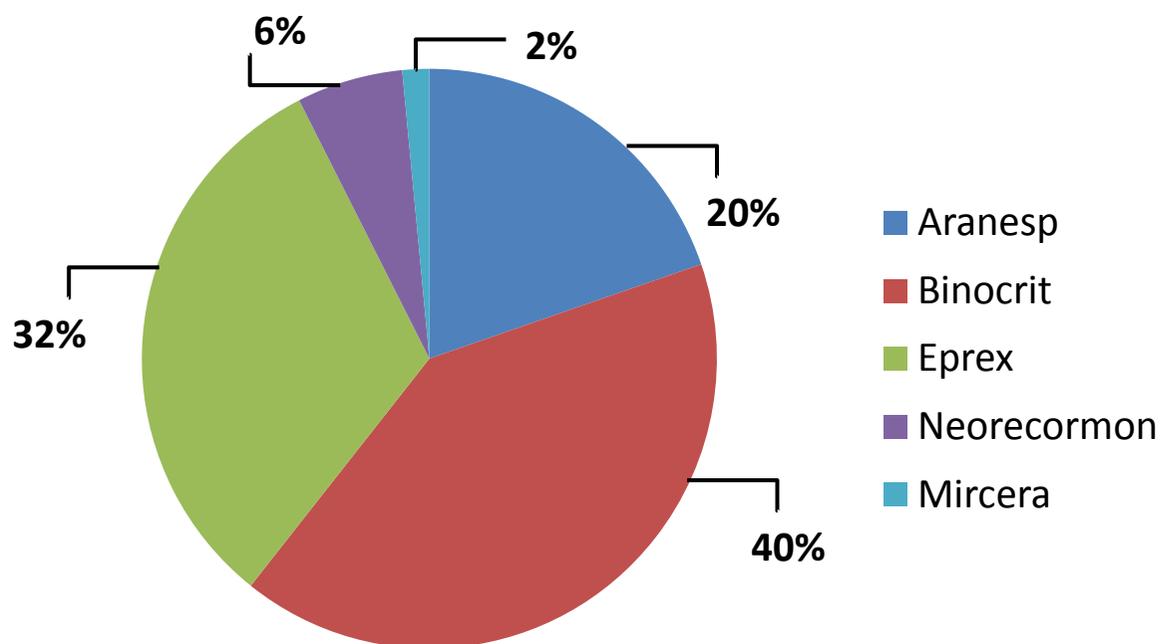
Trattamenti con ESA

N. ESA	N. pazienti	N. Giorni di terapia /paziente
1	993	308
2	268	340
3	19	357

Switch



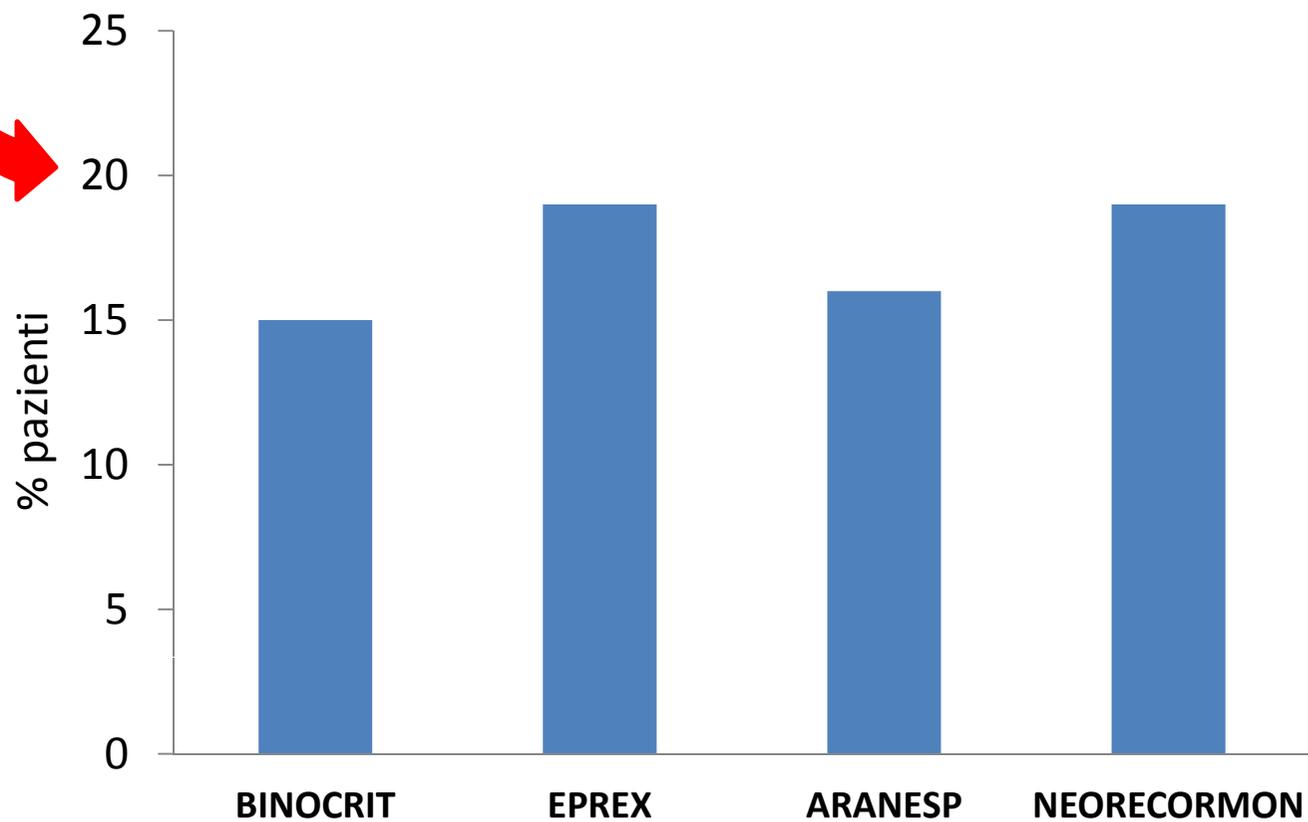
Utilizzo di ESA nei pazienti in monoterapia



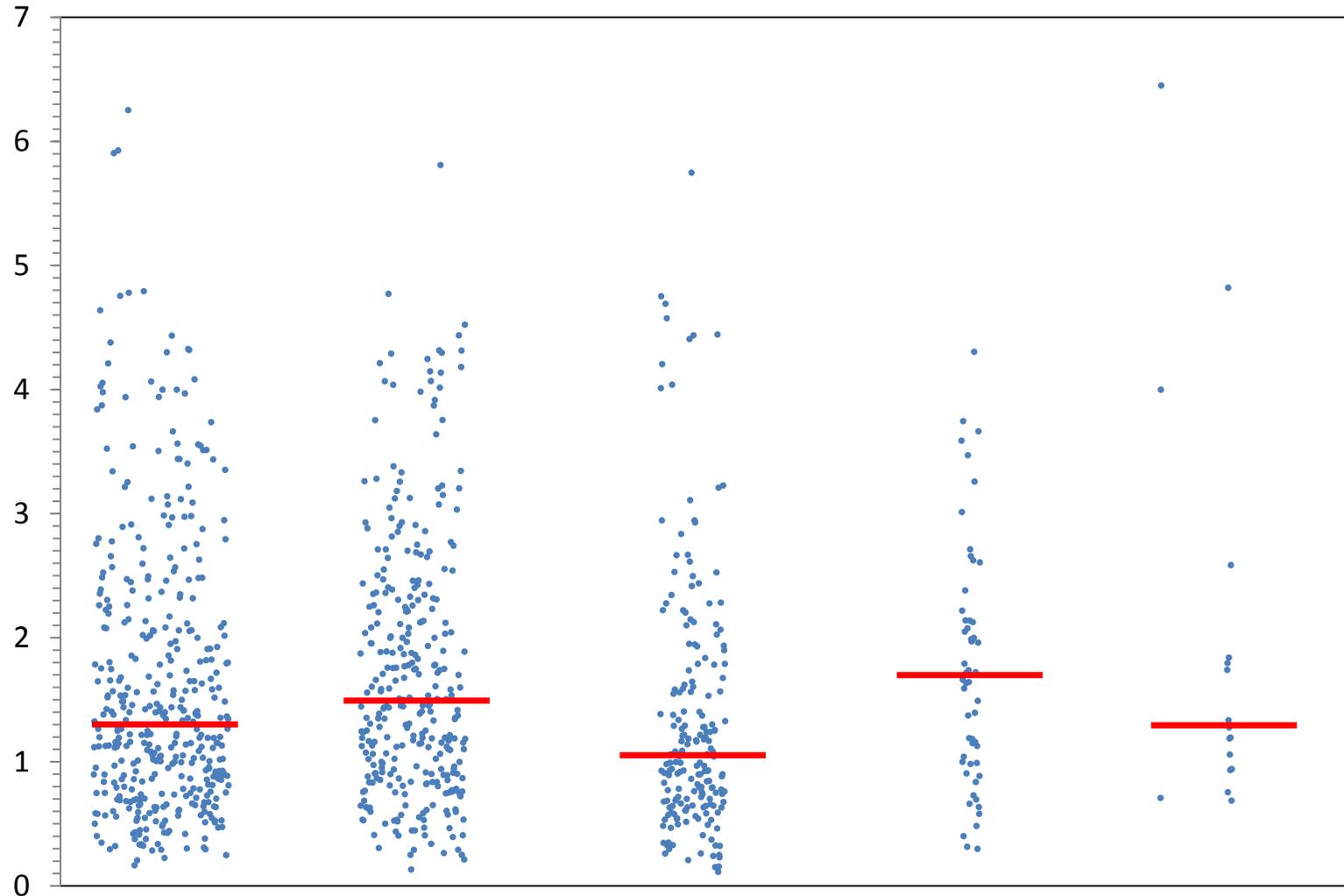
	Veneto	Sardegna	Molise	Liguria
Binocrit	48%	0%	19%	25%
Eprex	33%	36%	10%	38%
Aranesp	13%	53%	47%	33%
Neorecormon	5%	11%	6%	5%
Mircera	0%	0%	19%	0%

Trasfusioni

Nr ESA	TOT PZ	PZ TRASFUSI	PERCENTUALE
1	993	165	17%
2	268	61	23%
3	19	7	37%



N. DDD degli ESA nei pazienti in monoterapia



BINOCRIT

MEDIA: 1,62 ± 1,1
MEDIANA: 1,32

EPREX

MEDIA: 1,73 ± 1,04
MEDIANA: 1,47

ARANESP

MEDIA: 1,44 ± 1,38
MEDIANA: 1,04

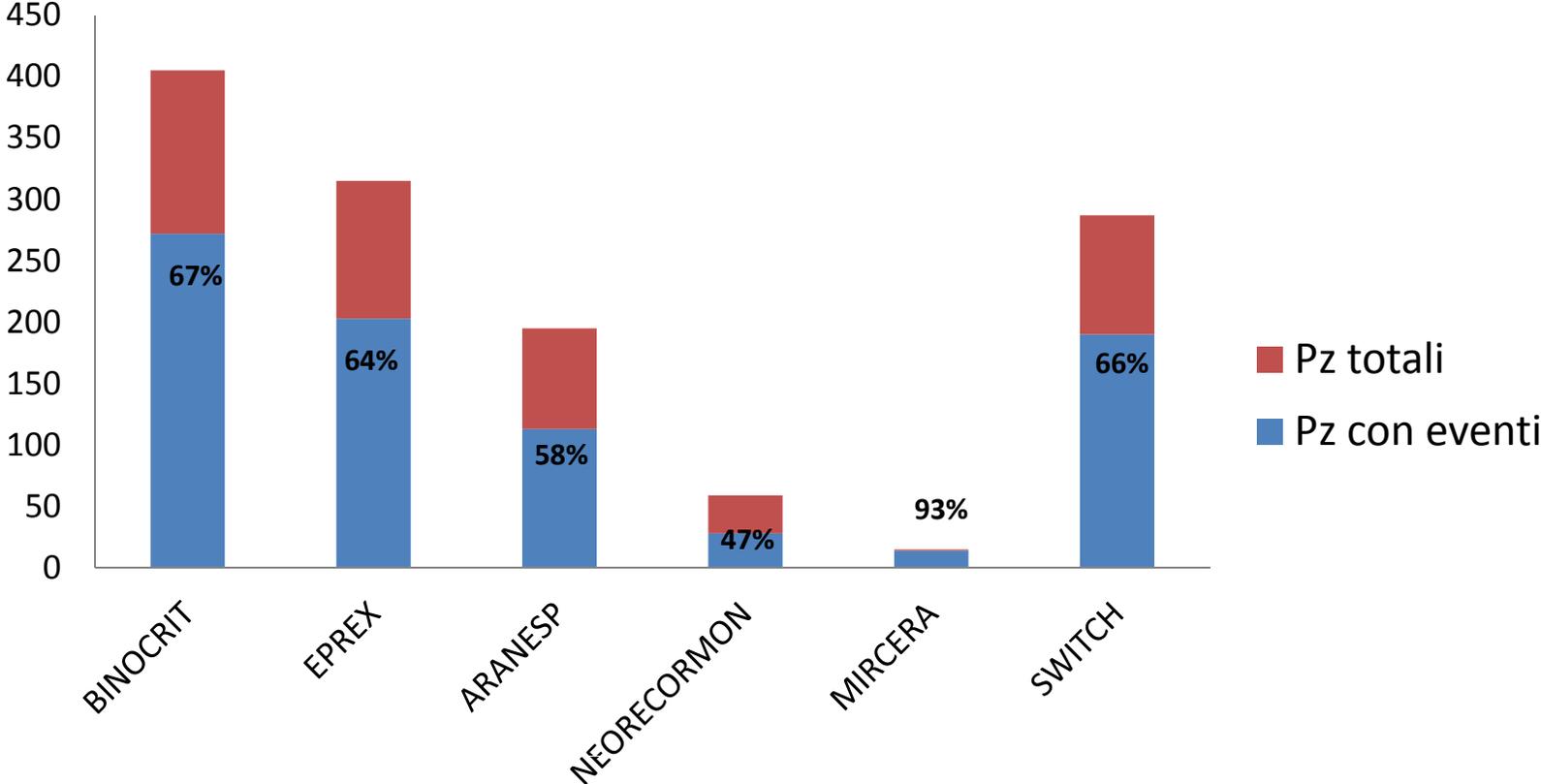
NEORECORMON

MEDIA: 1,84 ± 1,15
MEDIANA: 1,71

MIRCERA

MEDIA: 3,98 ± 9,33
MEDIANA: 1,28

Pazienti con almeno un evento avverso



Eventi in pazienti in monoterapia (tot. 1768 eventi)

HLGT (MedDRA)	TOTALE	BINOCRIT	EPREX	ARANESP	NEORECORMON	MIRCERA
Infezioni - patogeni non specificato	151	18,5% *	12,7%	14,3%	10,2%	13,3%
Lesioni e complicazioni associate a procedura	146	15,1%	15,5%	14,9%	8,5%	0%
Aritmie cardiache	102	14,1%*	7,3%	6,7%	13,6%	6,7%
Patologie infettive batteriche	97	14,6%*	8,2%	5,6%	1,7%	0%
Disturbi sistemici generali NCA	59	7,4%	7,3%	2%	3,4%	0%
Patologie respiratorie NCA	59	7,1%	6%	3%	0%	33,3%
Procedure terapeutiche vascolari	59	3,5%	6,6%*	9,7%	3,4%	20%
Arteriosclerosi, stenosi, insufficienza vascolare e necrosi	53	5,4%	4,1%	5,6%	6,8%	20%
Disturbi delle arterie coronarie	48	3,7%	6,3%	4,1%	6,8%	6,7%
Insufficienze cardiache	38	4,7%	3,5%	2%	1,7%	6,7%
Lesioni osteoarticolari	37	4,7%	3,8%	1,5%	5,1%	0%
Segni e sintomi gastrointestinali	35	3,7%	4,7%	1,5%	3,4%	0%
Traumatismi NCA	32	3,5%	4,1%	2,6%	0%	0%
Procedure terapeutiche su ossa e articolazioni	32	4,9%	2,8%	1,5%	0%	0%
Disturbi vascolari ipertensivi	32	3,7%	5%	0,5%	0%	0%

Eventi in pazienti in monoterapia (tot. 1768 eventi)

PT (MedDRA)	TOTALE	BINOCRIT	EPREX	ARANESP	NEORECORMON	MIRCERA
Trombosi di fistola arterovenosa	53	6%	4%	7%	3%	0%
Dispnea	42	6%	4%	1%	0%	2%
Fibrillazione atriale	38	5%	3%	2%	5%	7%
Complicazione in sede di fistola arterovenosa	35	3%	4%	4%	2%	0%
Insufficienza cardiaca	33	4%	3%	2%	2%	0%
Dolore toracico	30	5%	3%	1%	2%	0%
Complicanza di dispositivo medico	25	4%	3%		0%	7%
Sepsi	23	2%	1%	5%	0%	0%
Spasmi muscolari	21	1%	5%		0%	0%
Ischemia periferica	21	3%	2%	1%	2%	0%
Anemia	20	3%	1%	2%	2%	0%
Ipotensione procedurale	20	2%	3%		0%	0%
Broncopolmonite	19	3%	2%		3%	0%
Ipertensione	19	2%	3%		0%	0%
Versamento della pleura	18	2%	1%	3%	0%	7%
Infezione stafilococcica	17	3%	1%	1%	0%	0%
Ipotensione	16	1%	1%	3%	0%	7%

Conclusioni 1

- Nei reparti di emodialisi partecipanti allo studio l'utilizzo di biosimilari di EPO (nel 2013/ 2014) si attesta attorno al 40%, con una certa variabilità tra i diversi centri
- Durante l'anno di osservazione, il 78% dei pazienti ha assunto lo stesso ESA, mentre nel 22% è stato effettuato lo switch
- Il numero di DDD giornaliera di biosimilare e originator nei pazienti in monoterapia è simile (1.62 versus 1.73)

Conclusioni 2

- La percentuale di pazienti con eventi avversi è elevata sia nei pazienti in monoterapia che in quelli sottoposti a switch
- Gli eventi avversi più frequenti sono stati infezioni, complicazioni associate a procedura e aritmie cardiache
- Non sono state inviate dai medici segnalazioni di reazioni avverse associate a ESA
- Questa raccolta di dati rappresenta una fonte preziosa per ulteriori analisi, in particolare sulla distribuzione temporale degli *esiti* in base alle caratteristiche dei pazienti arruolati (incidenti e prevalenti), al tipo di ESA e allo switch