



FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI  
CLINICA DEL LAVORO E DELLA RIABILITAZIONE  
I.R.C.C.S.



Fondazione IRCCS  
**Policlinico San Matteo**

**PERCORSO**  
**DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE**  
**PER LA GESTIONE INTEGRATA DELLA MALATTIA RENALE**  
**CRONICA NEGLI ADULTI**

**ALL. 2**

**UTILIZZO DI FARMACI BIOSIMILARI IN NEFROLOGIA**

## INDICE

Gruppo di lavoro...	pag. 3
Obiettivo.....	.....pag. 4
Premessa.....	.....pag. 4
Indicazioni operative per l'utilizzo dei biosimilari in nefrologia	
Pazienti con MRC ricoverati, in dimissione, ambulatoriali, in dialisi peritoneale..... o trapiantati di rene	. pag.5
Pazienti che iniziano la emodialisi o sono già in emodialisi.....	pag.5
Segnalazione di reazioni avverse.....	..... pag.6
Riferimenti bibliografici.....	..... pag.7

## **GRUPPO DI LAVORO**

### **Azienda Ospedaliera della provincia di Pavia**

- Dott. Roberto Bellazzi - UOC Nefrologia O.C. Vigevano
- Dott. Fabio Milanesi - UOC Nefrologia O.C. Voghera

### **IRCCS Fondazione Maugeri Pavia**

- Prof. Ciro Esposito - UOC Nefrologia

### **Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo**

- Prof. Carmelo Libetta - UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto

### **Medicina generale**

- Dott. Fabrizio Paderni - Medico di medicina generale

### **Azienda Sanitaria Locale della provincia di Pavia**

- Dott. Maria Addis – UOS professioni sanitarie
- Dott. Carlo Cerra – UOC SIA controllo di gestione
- Dott. Mirosa Dellagiovanna - Dipartimento Governo Rete Distrettuale e del Farmaco
- Dott. Bruno Carugno – Dipartimento Programmazione Acquisto e Controllo
- Dott. Carla Martinotti – Dipartimento Cure Primarie
- Dott. Giovanna Crea - UOC Distretto Pavese
- Dott. Anna Borri - UOC Distretto Lomellina - Coordinatore del gruppo

# UTILIZZO DI FARMACI BIOSIMILARI IN NEFROLOGIA

## OBIETTIVO

Individuazione di criteri di riferimento condivisi dai referenti specialisti nefrologi delle strutture di ricovero e cura della provincia di Pavia per la promozione della prescrizione e utilizzo di eritropoietine a brevetto scaduto

## PREMESSA

L'attuale posizione di EMA e AIFA esclude la sostituibilità terapeutica automatica e l'intercambiabilità fra medicinali biologici di riferimento ("originators") e prodotti biosimilari, riservando la scelta fra queste due opzioni terapeutiche alla decisione clinica del medico specialista prescrittore. In particolare per i pazienti già in trattamento con prodotti biotecnologici è necessario garantire la continuità di cura della terapia farmacologica senza sostituzione automatica del farmaco.

Sono pertanto destinatari elettivi del presente documento i malati per i quali deve essere avviata una nuova terapia con eritropoietine (pazienti "naive"), per i quali il ricorso a farmaci biosimilari diventa la scelta più appropriata per garantire la sostenibilità di un sistema che deve far fronte alla continua introduzione di nuove terapie ad alto costo. E' tuttavia possibile prendere in considerazione lo shift da originators a biosimilari per la somministrazione in vena data la quasi assente immunogenicità della via di somministrazione e le esperienze consolidate in letteratura e anche in Lombardia. Possono quindi essere destinatari del trattamento i pazienti in trattamento emodialitico cronico che stanno utilizzando eritropoietine originators.

Le eritropoietine oggi disponibili possono essere divise in:

- a) **short acting** (eritropoietine alfa, beta, teta, zeta, ecc)
- b) **long acting** (darbepoietina e beta-eritropoietina peghilata).

Tra i biosimilari solo la zeta può essere somministrata sotto cute, non vi sono al momento biosimilari long acting

La popolazione nefrologica potenziale utilizzatore di terapia con eritropoietine può essere suddivisa in due tipologie:

- a) pazienti ambulatoriali o in dialisi peritoneale o trapiantati di rene

b) pazienti che iniziano o sono già in emodialisi

Mentre nei pazienti in emodialisi la somministrazione in vena è agevole, questa non è attuabile nel gruppo a) che utilizza unicamente la via sottocutanea. Questa crea disturbo al paziente e in teoria dovrebbe essere utilizzata con la minor frequenza possibile. La possibile ridotta tolleranza al dolore di particolari sottogruppi di pazienti (bimbi piccoli, polipatologici, anziani, diabetici, ecc.) potrebbe far orientare verso questi prodotti long acting.

La somministrazione di eritropoietine biosimilari sottocute manca di esperienze consolidate che escludano la necessità di aumentare il numero di somministrazioni sottocutanee e quantifichino la % di aumento di consumo di farmaco rispetto ad un originator long acting

## **INDICAZIONI OPERATIVE PER L'UTILIZZO DEI BIOSIMILARI IN NEFROLOGIA**

*Pazienti con MRC ricoverati, in dimissione, ambulatoriali, in dialisi peritoneale o trapiantati di rene*

Raccomandazioni:

- Utilizzare i biosimilari in pazienti naive
- AL MOMENTO utilizzabile SOLO ERITROPOIETINA ZETA
- La via di somministrazione SOLO SOTTOCUTE
- Si consiglia di utilizzarlo solo su pazienti CON ANEMIA IPORIGENERATIVA DI GRADO MODERATO CON Hb TRA 9 E 10 in modo da evitare il più possibile la necessità di più di una iniezione la settimana
- Controllare che l'utilizzo di farmaci somministrabili per via sottocutanea sia a ridotta frequenza di somministrazione; accertarsi che questa possa essere attuata, dal paziente o da persona che lo assiste, in modo sicuro ed appropriato.
- Valutare, per farmaci con in atto programmi di sorveglianza postmarketing, se sia il caso di utilizzarli in pazienti particolarmente fragili o con patologie autoimmuni in atto
- Rispettare le indicazioni di posologia e modalità di somministrazione per evitare di effettuare prescrizioni off-label.

*Pazienti che iniziano la emodialisi o sono già in emodialisi*

Raccomandazioni:

- Pazienti preferibilmente naive, anche se è possibile lo shift
- Tutti i prodotti disponibili possono essere utilizzati
- E' preferibile la somministrazione per via endovenosa; non esiste il problema del dolore all'iniezione; i rischi di anemia da anticorpi anti-eritropoietina sono quasi nulli per questa via di somministrazione con qualunque prodotto.
- Gestione clinica
- La gestione clinica del paziente la scelta dei dosaggi e i target terapeutici seguono le linee guida della SIN

### **SEGNALAZIONE DI REAZIONI AVVERSE**

Oltre agli eventi relativi alla abituale necessità di segnalazione di reazione avversa ai farmaci si raccomanda di segnalare alle farmacie dell'ASL e dei servizi di degenza e cura della Provincia quando l'uso del biosimilare eritropoietina zeta comporti la necessità clinica di più di una somministrazione sottocute la settimana.

## **Riferimenti bibliografici**

- Agenzia Italiana del Farmaco – *Position Paper* sui Farmaci Biosimilari
- EMA Concept Paper “Revision of the guideline on similar biological medicinal product“ (CHMP/BMWP/572643/2011)
- EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005) EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues” (EMEA/CHMP/BWP/49348/2005)
- EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins” (EMEA/CHMP/BMWP/301636/08)
- Guideline on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), WHO 2009
- Locatelli F, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement.

Nephrol Dial Transplant 2013;28:1346–1359.

- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease.

Kidney Int Suppl 2012;2:279–335.

- Wilson J et al. “A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment”. Health Technology Assessment, 2007; 11 (13)

- Glaspy J et al. “Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes”.

Br J Cancer 2010; 102: 301

- Rizzo JD et al. “American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer”.

Blood 2010; 116 (20): 4045

- Tonia T et al. “Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer”.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; Issue 12 Art. n° CD003407.

- Engert A et al. “Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin’s Lymphoma: results of the randomized placebo controlled GHSG HD15EPO Trial”.

JCO 2010; 28: 2239.

- Aapro M et al. “Comparative cost efficiency across the European G5 countries of originators and biosimilar erythropoiesis-stimulating agent to manage chemotherapy-induced anemia in patients with cancer.”

Th Adv Med Onc 2012; 4 (3): 95

- Hellstrom-Lindberg E et al. “Erythropoiesis stimulating agents and other growth factors in low-risk MDS”.

Best Practice & Res Clin Haem 2013; 26: 401

- Park S et al “Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience”

Blood, 2008;111:574

- Greenberg P et al. “Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte-colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase III trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996)”

Blood 2009; 114: 2393

- Castelli R et al “Biosimilar epoetin in elderly patients with low-risk myelodysplastic syndrome improve anemia, quality of life, and brain function”

Ann hemat 2014 DOI 10.1007/s00277-014-2070-8

