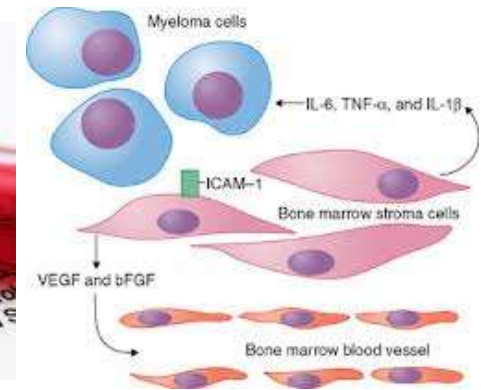
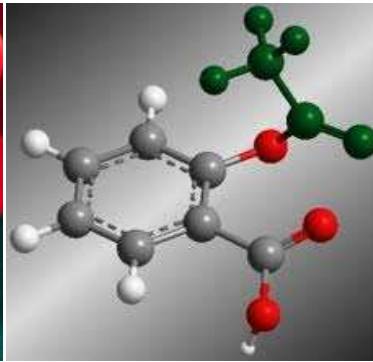


**ASSOCIAZIONE SCIENTIFICA  
“INCONTRI AL FATEBENEFRAPELLI”  
66<sup>a</sup> EDIZIONE – 20 SEMINARIO**

**GLI EQUILIBRI IN MEDICINA INTERNA  
ALLA RICERCA DE “I FONDAMENTALI”**

**Centro Congressi Ospedale Fatebenefratelli  
Benevento, 12-13 giugno 2013**



# I FARMACI CHE STIMOLANO L'ERITROPOIESI, TRA LUCI E OMBRE

Prof. Francesco Dammacco\*

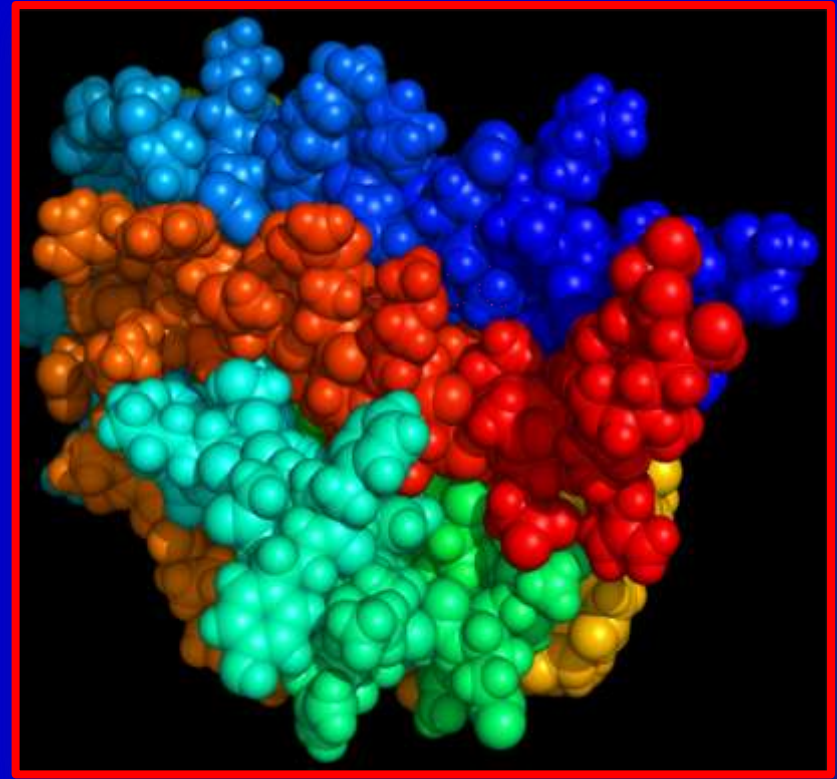
Dipartimento di Medicina Interna e Oncologia

Università di Bari «Aldo Moro»

\*Dichiaro di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento di questa presentazione.

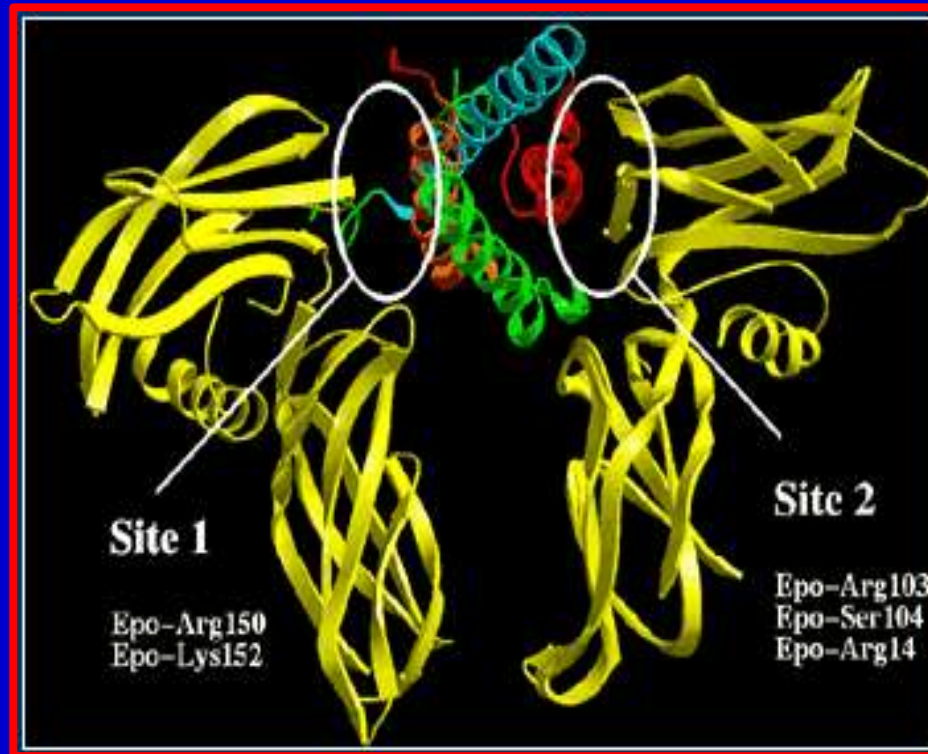
# ERITROPOIETINA- $\alpha$ (Epo- $\alpha$ )

- L'Epo- $\alpha$  è una glicoproteina di 30.4 kDa che regola l'eritropoiesi ed è secreta normalmente dal rene dell'adulto e dal fegato fetale.
- La sua espressione genica è influenzata dalla ridotta tensione di ossigeno nei tessuti attraverso l'attivazione dell'HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1).



Dal punto di vista fisiologico, l'Epo- $\alpha$  previene l'apoptosi e stimola la proliferazione e la differenziazione terminale di cellule orientate verso la linea eritroide, legandosi ad uno specifico recettore (Epo-R) espresso sulla loro membrana.

# RECETTORE PER L'ERITROPOIETINA- $\alpha$ (Epo-R)








L'Epo-R è una proteina di 55 kDa con struttura dimerica, che appartiene alla famiglia dei recettori per le citochine.

# ERITROPOIETINA (Epo- $\alpha$ )

- L'eritropoietina- $\alpha$  umana ricombinante (rHuEpo), di solito indicata con l'acronimo Epo- $\alpha$ , è entrata nella pratica clinica alla fine degli anni '80 per la terapia dell'anemia associata all'insufficienza renale, ed è stata più tardi utilizzata nei pazienti neoplastici per il trattamento dell'anemia indotta dalla chemioterapia e/o dalla radioterapia.
- L'Epo- $\alpha$  aumenta i livelli di Hb, riduce il ricorso alle trasfusioni di globuli rossi concentrati e migliora la qualità di vita.
- Attualmente si utilizzano nella pratica clinica 4 diversi agenti stimolanti l'eritropoiesi (*erythropoiesis stimulating agents*: ESAs), denominati Epo- $\alpha$ , Epo- $\beta$ , Epo- $\delta$  e Darbepoetina. Quest'ultima è un analogo iper-glicosilato dell'Epo, la cui emivita in circolo è più lunga rispetto a quella della rHuEpo.
- Tali agenti mostrano profili di efficacia e di sicurezza comparabili fra loro.
- Sono in corso studi clinici di un'ulteriore molecola di terza generazione, denominata CERA «*continuous erythropoietin receptor activator*».

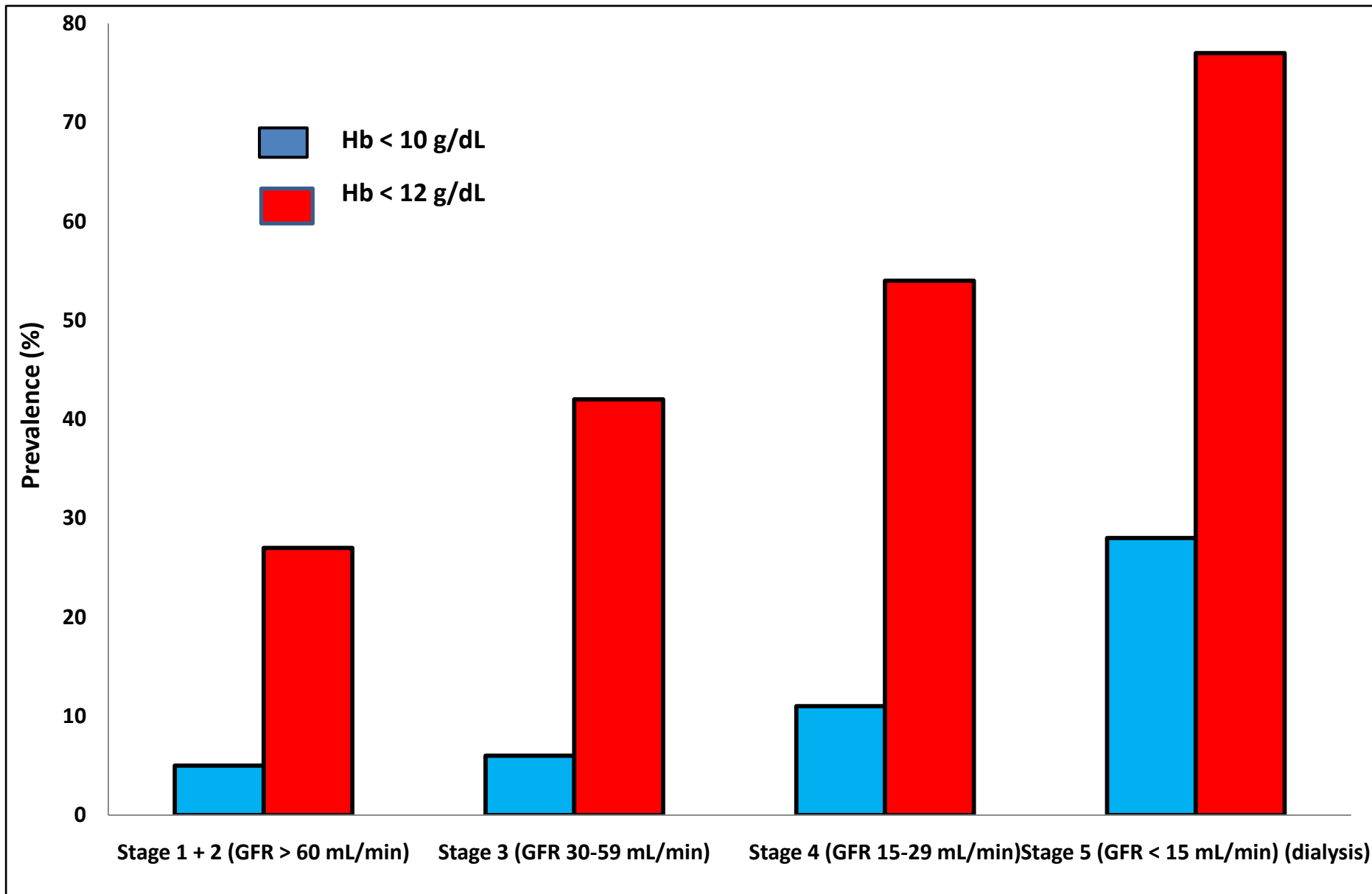
# ERITROPOIETINE UMANE RICOMBINANTI

TIPO DI ERITROPOIETINA SINTETICA	NOME COMMERCIALE	STRUTTURA MOLECOLARE	EMI - VITA
EPOETINA- $\alpha$	Eprex® Epogen® Procrit® 	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ sequenza aminoacidica Identica a quella dell'Epo-<math>\alpha</math> endogena.</li> <li>■ Diversa composizione e collocazione degli zuccheri.</li> </ul>	7 – 8 h
EPOETINA- $\beta$	NeoRecormon® 	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PM più elevato di quello dell' Epo-<math>\alpha</math></li> <li>■ Minor numero di residui glicidici.</li> </ul>	4 – 12 h
DARBEPOETINA- $\alpha$	Aranesp® 	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2 siti N-glicosilati, oltre ai 3 normalmente presenti nell'Epo-<math>\alpha</math> endogena</li> </ul>	24 h
EPOETINA- $\delta$	Dynepo® 	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Profilo di glicosilazione di tipo umano (ingegnerizzato in linee cellulari di fibrosarcoma umano HT - 1080)</li> </ul>	9 – 13 h
CERA («Continuous Erythropoietin Receptor Activator»)	MIRCERA® 	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Integrazione di legami amidici tra gruppi di aminoacidi</li> </ul>	135 h

**ERITROPOIETINA E  
INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**

# PREVALENCE OF ANEMIA SEVERITY STRATIFIED BY STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

(McClellan W. et al., Curr Med Res Opin. 2004; 20: 1501-1510)





# CORRECTION OF THE ANEMIA OF END-STAGE RENAL DISEASE WITH RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN

## Results of a Combined Phase I and II Clinical Trial\*

JOSEPH W. ESCHBACH, M.D., JOAN C. EGRIE, PH.D., MICHAEL R. DOWNING, PH.D.,  
JEFFREY K. BROWNE, PH.D., AND JOHN W. ADAMSON, M.D.

**Abstract** We administered recombinant human erythropoietin to 25 anemic patients with end-stage renal disease who were undergoing hemodialysis. The recombinant human erythropoietin was given intravenously three times weekly after dialysis, and transfusion requirements, hematocrit, ferrokinetics, and reticulocyte responses were monitored.

Over a range of doses between 15 and 500 units per kilogram of body weight, dose-dependent increases in effective erythropoiesis were noted. At 500 units per kilogram, changes in the hematocrit of as much as 10 percentage points were seen within three weeks, and increases in ferrokinetics of three to four times basal values, as measured by erythron transferrin uptake, were observed. Of 18 patients receiving effective doses of recom-

binant human erythropoietin, 12 who had required transfusions no longer needed them, and in 11 the hematocrit increased to 35 percent or more. Along with the rise in hematocrit, four patients had an increase in blood pressure, and a majority had increases in serum creatinine and potassium levels. No organ dysfunction or other toxic effects were observed, and no antibodies to the recombinant hormone were formed.

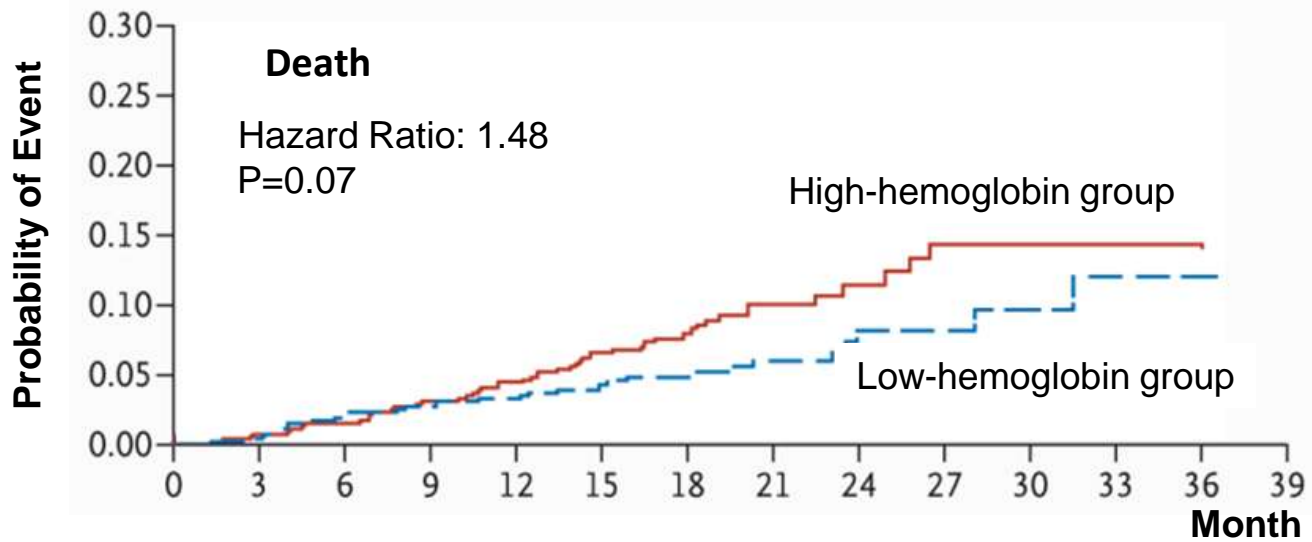
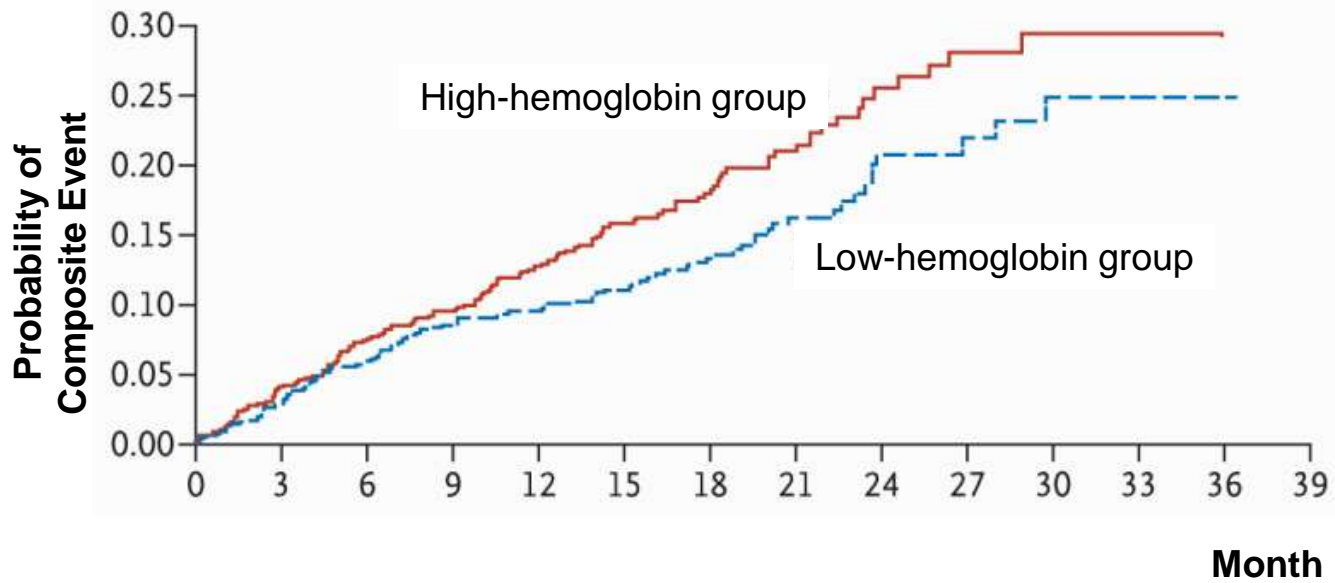
These results demonstrate that recombinant human erythropoietin is effective, can eliminate the need for transfusions with their risks of immunologic sensitization, infection, and iron overload, and can restore the hematocrit to normal in many patients with the anemia of end-stage renal disease. (N Engl J Med 1987; 316: 73-8.)

Table 1. Effects of Recombinant Human Erythropoietin in 18 Patients with the Anemia of End-Stage Renal Disease.

INITIAL DOSE	NO. OF PATIENTS	HEMATOCRIT		PRESENT DOSE	DURATION OF THERAPY
		BASE-LINE	PEAK		
<i>units/kg</i>		<i>mean ±SD</i>		<i>units/kg</i>	<i>wk</i>
15	3	20±2	24±4	15	22-29
50	5	21±3	32±5	50	18-27
150	5	22±3	39±3	50-100	18-23
500	5	19±3	41±3	25-100	14-18

# CORRECTION OF ANEMIA WITH EPOETIN-ALFA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE (Ajay K et al: NEJM 2006; 355: 2085-98)

M.I., CHF,  
Stroke

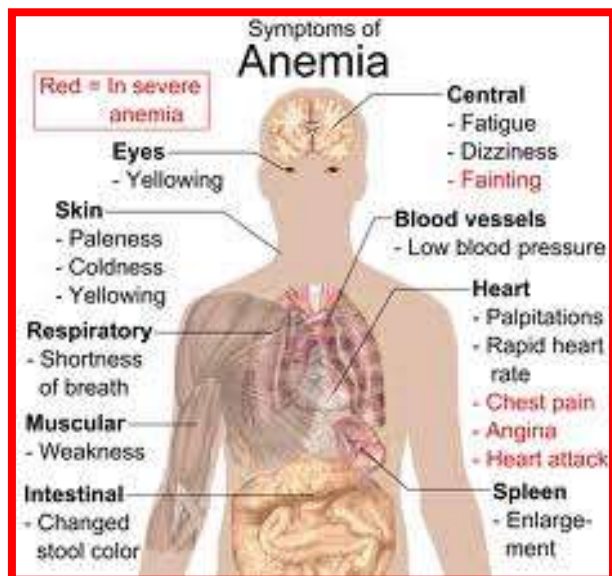


## EFFETTI DELLA CORREZIONE DELL' ANEMIA NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (IRC)

- Negli anni dal 2001 al 2005 numerosi lavori hanno dimostrato che il trattamento dell'anemia con ESAs nei pazienti con IRC migliora la funzione cardiaca e ritarda il ricorso alla dialisi.
- Negli anni successivi sono stati avviati studi randomizzati e controllati, tra i quali:
  - a) lo studio CHOIR (*Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency*);
  - b) lo studio CREATE (*Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin*).
- Tali studi hanno dimostrato un aumento imprevisto negli eventi cardiovascolari e nell'inizio della dialisi tra i pazienti assegnati ai gruppi che avevano come obiettivo della terapia con ESAs livelli più elevati di Hb. Ciò ha indotto a riesaminare le indicazioni e i dosaggi di tali farmaci.

# **ERITROPOIETINA E NEOPLASIE MALIGNNE**

# SEGNI CLINICI E CAUSE PIU' FREQUENTI DI ANEMIZZAZIONE NEI PAZIENTI NEOPLASTICI



- ***Carenza marziale conseguente a sanguinamento cronico da interessamento gastro-enterico o ginecologico.***
- ***Perdite ematiche conseguenti all'intervento operatorio.***
- ***Deficit nutrizionali.***
- ***Anemia delle malattie croniche.***
- ***Effetti mielosoppressivi della chemioterapia.***
- ***Infiltrazione metastatica del midollo osseo che inibisce l'eritropoiesi.***

## **GLI AGENTI STIMOLANTI L'ERITROPOIESI (ESAs) PER IL TRATTAMENTO DELL'ANEMIA NEI PAZIENTI NEOPLASTICI**

- **L'anemia, come diretta conseguenza della neoplasia o come effetto della chemioterapia, si riflette negativamente sulla qualità di vita. I pazienti anemici con tumori del polmone, della cervice uterina, della prostata, della testa/collo o con mieloma multiplo e linfoma hanno una minore sopravvivenza e una più elevata percentuale di recidive rispetto ai pazienti non anemici con le stesse neoplasie e allo stesso stadio di malattia.**
- **Inoltre, il mantenimento di adeguati livelli di Hb consente la somministrazione di dosi ottimali di chemioterapia e il rispetto temporale del programma terapeutico.**
- **L'avvento degli ESAs ha ridotto in misura significativa il ricorso alle trasfusioni di globuli rossi concentrati.**

# Erythropoietin for the Treatment of Anemia of Malignancy Associated With Neoplastic Bone Marrow Infiltration

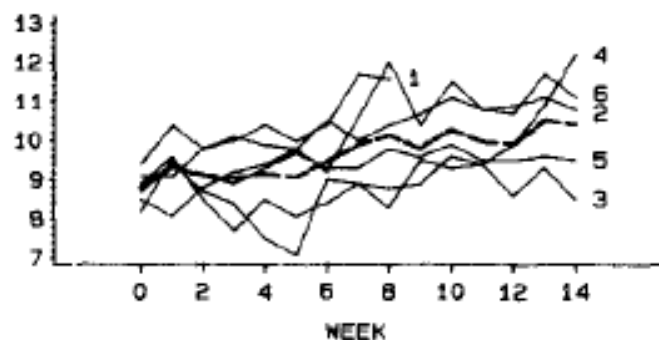
By Wolfgang Oster, Friedhelm Herrmann, Heinhold Gamm, Gerhard Zeile, Albrecht Lindemann, Günther Müller, Thomas Brune, Hans-Peter Kraemer, and Roland Mertelsmann

This clinical trial was performed to study the effects of intravenously (IV) administered recombinant human (rh) erythropoietin (EPO) at escalating doses (150, 300, and 450 U/kg, administered as an IV bolus injection, twice weekly, for 6, 4, and 4 weeks, respectively) in five patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma (lg NHL) and bone marrow involvement and one patient with multiple myeloma (MM). All patients were anemic due to underlying disease. None of the patients had a history of bleeding, hemolysis, renal insufficiency, or other disorders causing anemia in addition to bone marrow infiltrating malignancy. Endogenous EPO serum levels were significantly increased in all patients (74 to 202 mU/mL). Five patients (one MM, four small-cell lymphocytic [SCLC] NHL) showed a dramatic increase of hemoglobin (Hb), hematocrit (Hk) and RBC count becoming obvious on

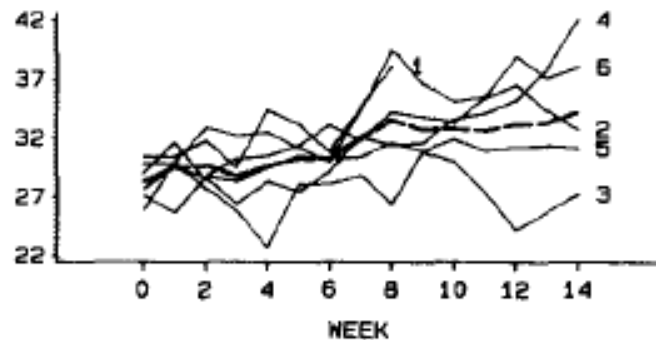
the second EPO dose level. Initial ferritin serum values, which were high mostly due to polytransfusion, were significantly reduced in responding patients. Erythropoiesis of one patient with extensive follicular mixed (fm) NHL did not respond to EPO treatment. Platelet (PLT) count increase (> 75% above starting levels) during and following EPO therapy was observed in one patient with MM. Adverse events due to EPO therapy have not been recorded. These findings point out a previously unrecognized capacity of EPO given at pharmacologic doses to stimulate erythropoiesis in patients with anemia due to bone marrow infiltration by neoplastic lymphocytes in spite of enhanced endogenous EPO expression.

*J Clin Oncol 8:956-962. © 1990 by American Society of Clinical Oncology.*

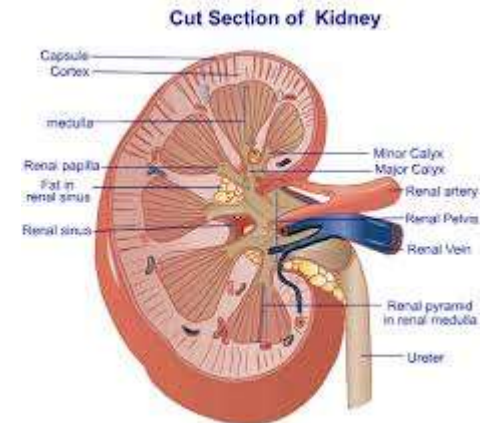
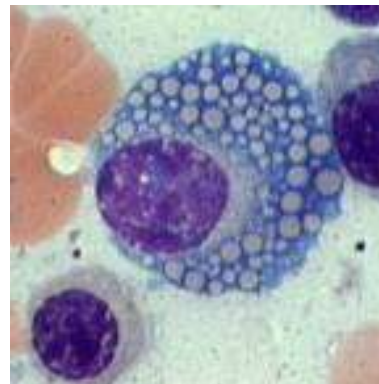
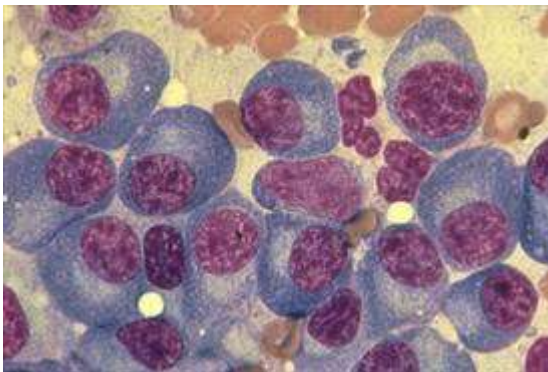
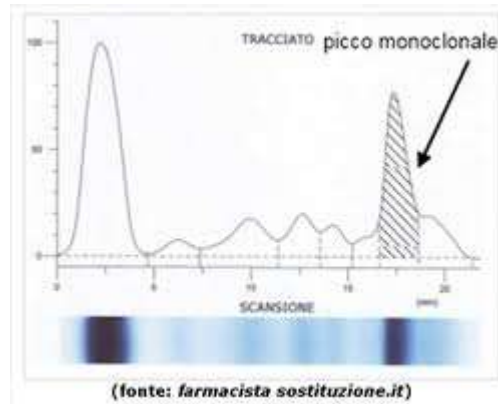
Hb (g/dl)



HCT (%)



# UNA TIPICA NEOPLASIA ASSOCIATA AD ANEMIZZAZIONE: IL MIELOMA MULTIPLO



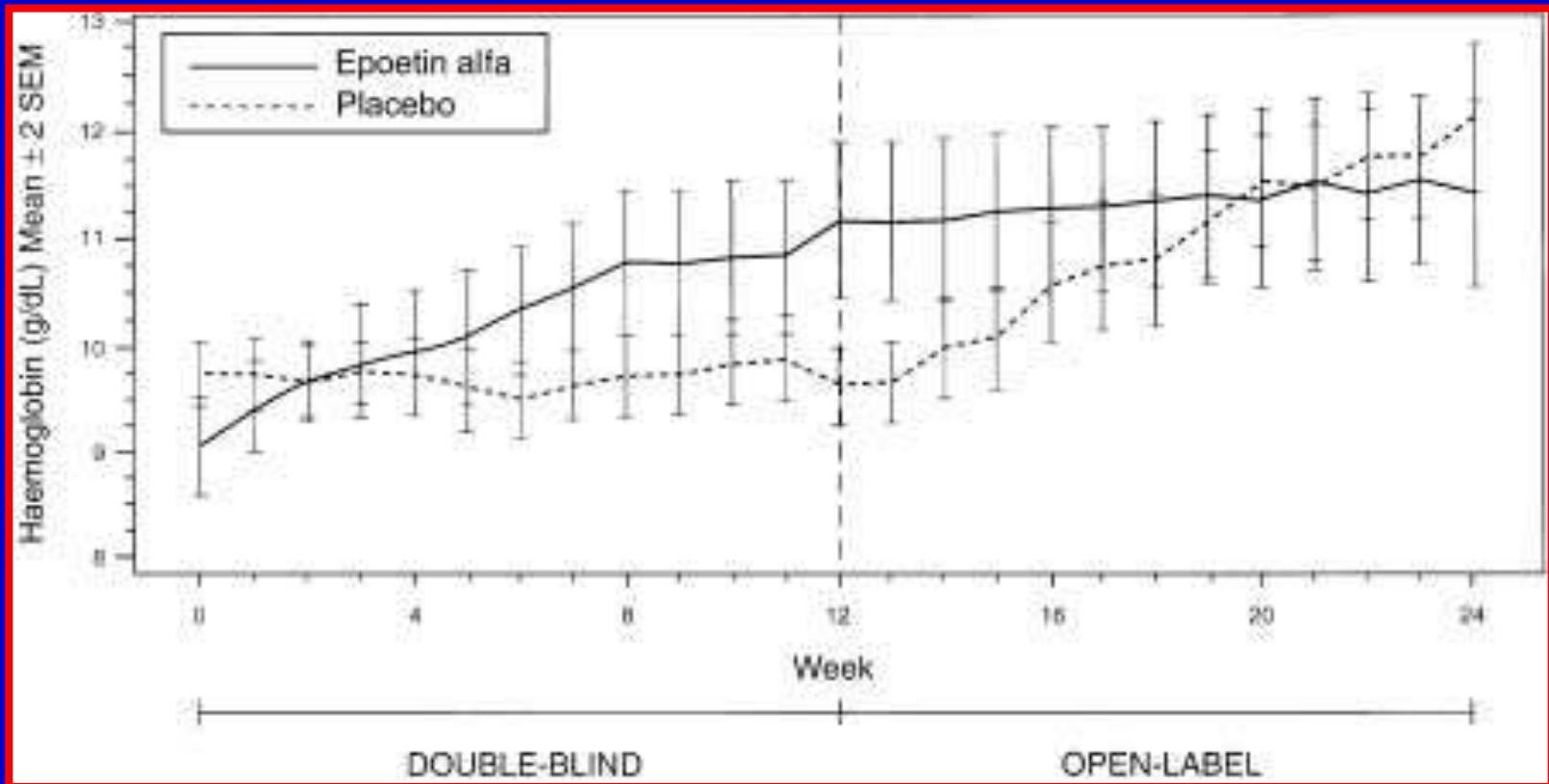


*British Journal of Haematology*, 2001, 113, 172–179

# Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma

FRANCO DAMMACCO,<sup>1</sup> GIANLUIGI CASTOLDI<sup>2</sup> AND STIG RÖDJER<sup>3</sup> <sup>1</sup>*Department of Internal Medicine and Clinical Oncology, University of Bari, Bari, Italy,* <sup>2</sup>*Haematology Institute, University of Ferrara, Ferrara, Italy,* and <sup>3</sup>*Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital/Östra, Göteborg, Sweden, for the Multiple Myeloma Study Group*

# EFFICACY OF EPOETIN- $\alpha$ IN THE TREATMENT OF ANEMIA OF MULTIPLE MYELOMA



Mean weekly Hb levels for the efficacy population during the double-blind and open-label phases (weeks 0-24)

# SELECTED RANDOMIZED CLINICAL STUDIES ON THE USE OF ESAS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC AND SOLID TUMOR MALIGNANCIES

No. of patients	Type of cancer	Type of treatment	ESA	Hb baseline/ Hb stopping value (g/dL)	Results		Reference
					Increased mean Hb (g/dL)	Transfusion requirement	
145	Multiple myeloma	Chemotherapy	Epoetin alfa vs placebo	<11/ 14	1.8 vs 0.0	28% vs 47%	Dammacco et al.; 2001
375	Solid or nonmyeloid haematologic malignancies	Nonplatinum chemotherapy	Epoetin alfa vs placebo	≤10.5/ 15	2.2 vs 0.5	24.7 vs 39.5%	Littlewood et al.; 2001
344	Lymphoproliferative malignancies	Chemotherapy	Darbepoetin alfa vs placebo	≤ 11/ 14 (women) 15 (men)	2.66 vs 0.69	31% vs 48%	Hedenus et al.; 2003
262	Lymphoid and solid tumours	Chemotherapy	Epoetin beta vs standard care	≤ 11/ 14	2.1 vs 0.9	22% vs 43%	Boogaerts et al; 2003
343	Lymphoproliferative malignancies	Chemotherapy	Epoetin beta vs placebo	<10/ not reported	67% vs 27%	—	Osterborg et al.; 2005
344	All types of cancer	Chemotherapy	Epoetin alfa vs placebo	<10.5/ 15	2.8 vs 0.9	25% vs 40%	Witzig et al.; 2005
224	Nonmyeloid malignancies	Chemotherapy	Epoetin alfa vs placebo	<10.5/ 14-15	1.3 vs 1	24% vs 45.2%	Razzouk et al.; 2006

## MOST IMPORTANT RANDOMIZED STUDIES SHOWING DECREASED SURVIVAL OR TUMOR PROGRESSION IN CANCER PATIENTS TREATED WITH ESAs

No of patients	Type of cancer	Type of treatment	ESA	Hb baseline (g/dL)	Hb target (g/dL)	Results	Reference
351	Head and neck cancer (T3, T4 or node positive)	Radiotherapy	Epoetin beta vs placebo	<12 (women) < 13 (men)	≥14 (women) ≥15 (men)	Reduced locoregional PFS Reduced time to locoregional progression Reduced OS	Henke et al.; 2003
939	Metastatic breast cancer	Chemotherapy	Epoetin alfa vs placebo	≤ 13	14	Reduced 12-months OS (70% vs 76%)	Leyland-Jones et al.; 2005*
70	Non-small cell lung cancer (stage III-IV)	Palliative radiotherapy	Epoetin alpha vs placebo	≤12	14	Reduced OS	Wright et al.; 2007
522	Head and neck cancer (T2-T4; any N)	Radiotherapy	Darbepoetin alfa	<14	15.5	Increased risk of locoregional failure Reduced OS	Overgaard et al.; 2007
989	Non-myeloid malignancies	None	Darbepoetin alfa vs placebo	<12	13	Reduced OS	Smith et al.; 2008

PFS: progression-free survival; OS: overall survival.

## **AVVERTIMENTO DI PERICOLO DA PARTE DELLA FEDERAL DRUG ADMINISTRATION (FDA): 9 Marzo 2007**

- ❑ Somministrare le più basse dosi di ESAs capaci di aumentare gradualmente la concentrazione di Hb ai livelli più bassi sufficienti ad evitare il ricorso alle trasfusioni di globuli rossi concentrati.**
- ❑ Gli ESAs possono aumentare il rischio di morte e di eventi cardiovascolari severi quando somministrati fino ad ottenere livelli di Hb > 12 g/dL.**
- ❑ Gli ESAs aumentano il rischio di morte quando somministrati per raggiungere livelli di Hb > 12 g/dL in pazienti con neoplasie maligne in fase attiva che non siano sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia.**
- ❑ L'uso degli ESAs, quando somministrati per raggiungere livelli di Hb >12 g/dL, può aumentare il rischio di morte attribuita a progressione di malattia nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico, ancorchè sottoposte a chemioterapia.**



**ANEMIA DA TUMORI MALIGNI:  
MORTALITA' ASSOCIATA A SOMMINISTRAZIONE  
DI rHu-EPO- $\alpha$  E DARBEPOETINA**

**(Bennett CL et al. JAMA 2008; 299: 914-924)**

**«Abbiamo osservato che la somministrazione di ESAs in pazienti neoplastici si associa ad aumento del rischio di mortalità.**

**I nostri risultati, unitamente alla dimostrazione di eritropoietina e di recettori per l'eritropoietina nei tumori solidi, sollevano preoccupazioni circa la sicurezza degli ESAs nei pazienti con neoplasie maligne»**

## Biological functions and therapeutic use of erythropoiesis-stimulating agents: perplexities and perspectives

Francesca Merchionne and Franco Dammacco

Br J Haematol 2009; 146:127-41

Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, Section of Internal Medicine and Clinical Oncology, University of Bari Medical School, Bari, Italy

**BMJ**

2009;339:b4018.

**RESEARCH**

### Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study

Georg Heinze, research scientist,<sup>1</sup> Alexander Kainz, research scientist,<sup>2</sup> Walter H Hörl, professor and head of department,<sup>2</sup> Rainer Oberbauer, professor,<sup>2,3</sup> head of department<sup>4</sup>



The **NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**  
Perspective

JANUARY 21, 2010

### Erythropoiesis-Stimulating Agents — Time for a Reevaluation

Ellis F. Unger, M.D., Aliza M. Thompson, M.D., Melanie J. Blank, M.D., and Robert Temple, M.D.

Curr Opin Oncol. 2010 Jul;22(4):307-11.

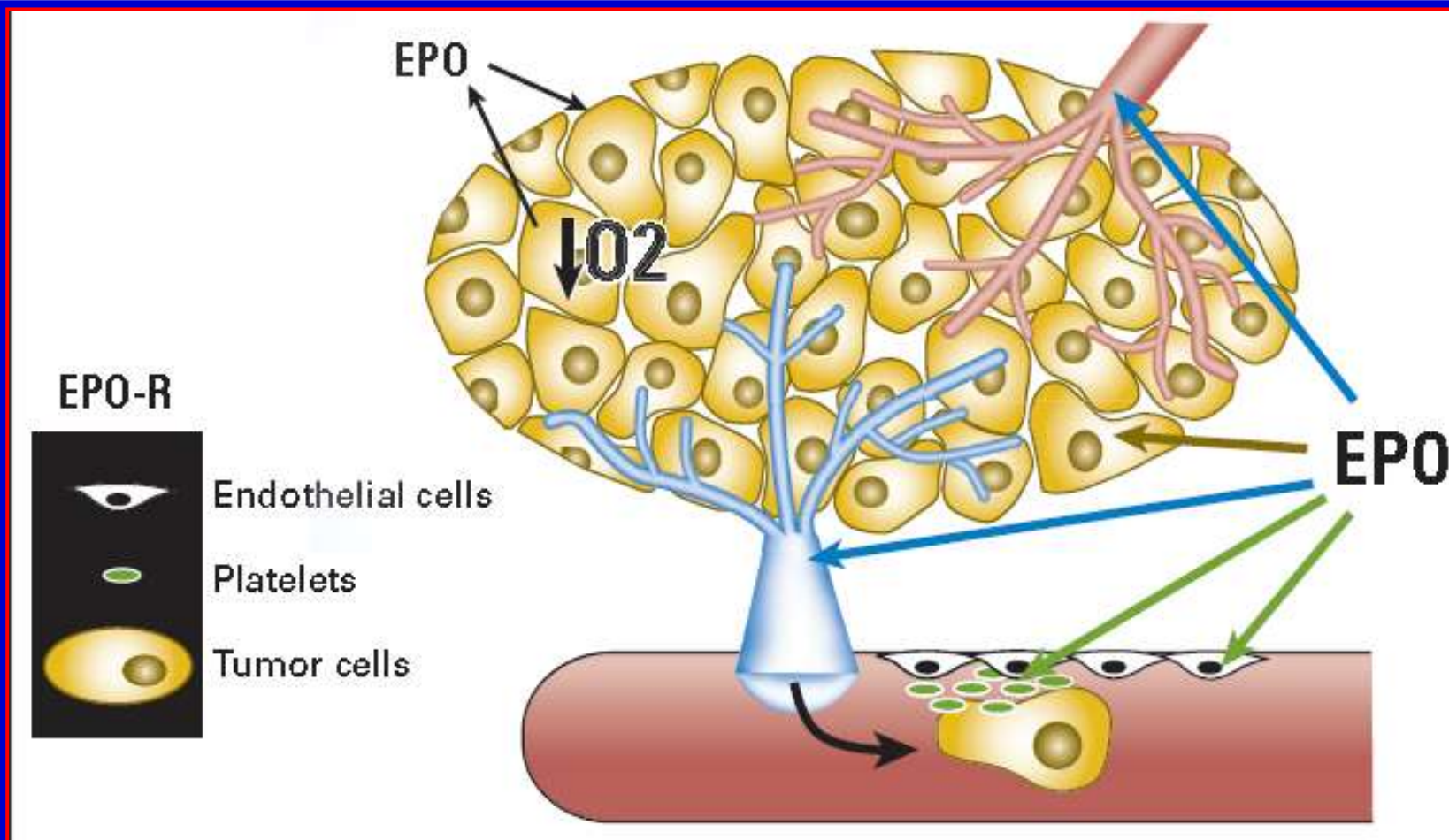
### Erythropoietin in cancer patients: pros and cons.

Dicato M, Plawny L.

Haematology - Oncology Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg. mdicato@gmail.com

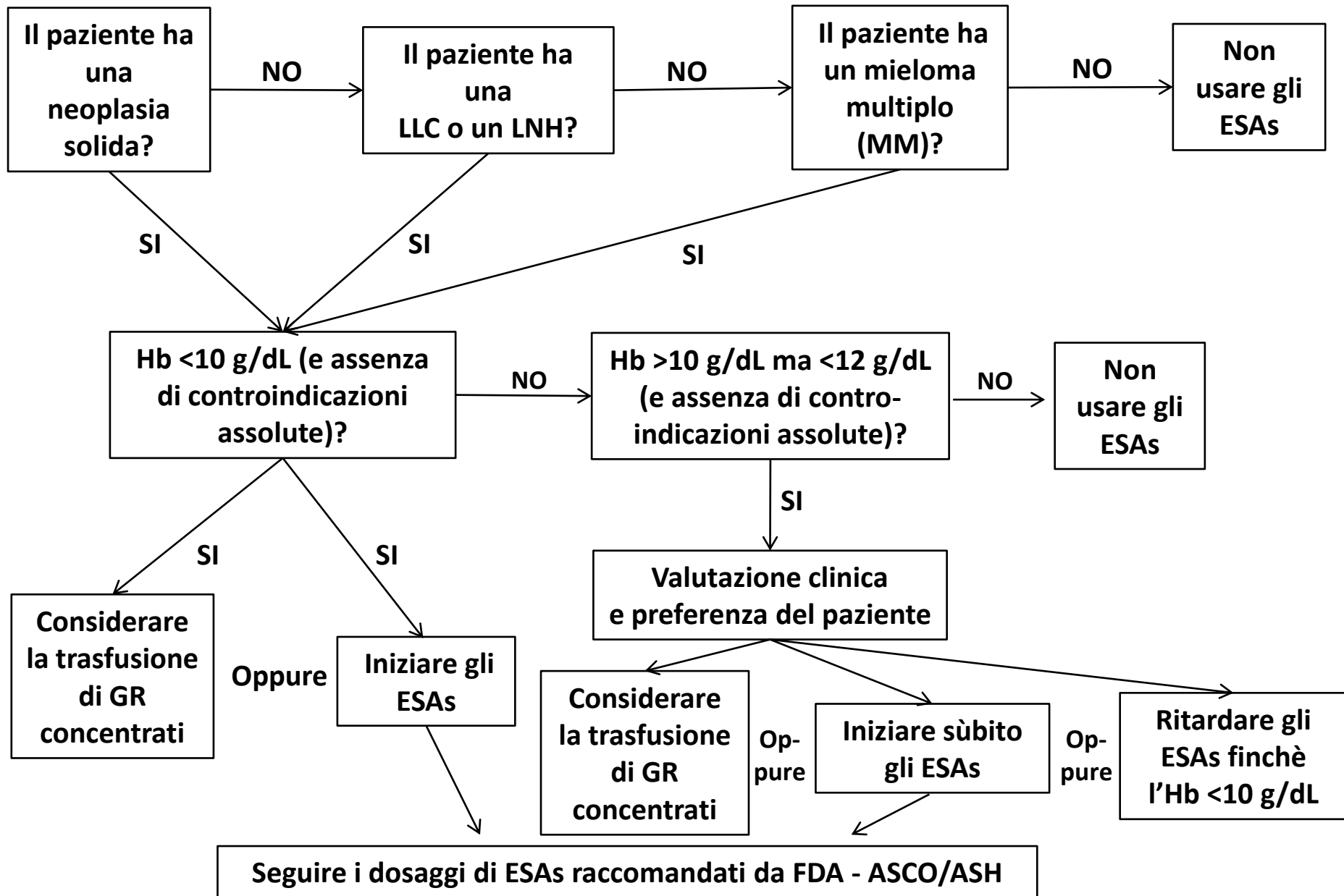


# POSSIBILE RUOLO DEGLI ESAs NELLA PROGRESSIONE TUMORALE



Si ipotizza che il recettore per l'Epo- $\alpha$  sia presente sulle cellule tumorali, sulle cellule endoteliali e forse anche sulle piastrine. I possibili meccanismi d'azione dell'EPO nella progressione tumorale comprendono l'angiogenesi (effetto sulle cellule endoteliali: frecce blu), la proliferazione diretta delle cellule tumorali (freccia marrone) e l'attivazione di piastrine e cellule endoteliali nei vasi sanguigni, che possono favorire la formazione e disseminazione di micrometastasi (frecce verdi).

**ALGORITMO DELL'AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO):  
UTILIZZO DEGLI ESAs NELL'ANEMIA INDOTTA DALLA CHEMIOTERAPIA**



**ERITROPOIETINA**

**E**

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

## Review Article

# **Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a single center of internal medicine**

Franco Dammacco, Angelo Vacca, Pasquale Procaccio,  
Roberto Ria, Ilaria Marech & Vito Racanelli

Clinical and Experimental Medicine  
2013; 13: 85-97

# FATTORI DI RISCHIO PER TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) IN PAZIENTI NEOPLASTICI

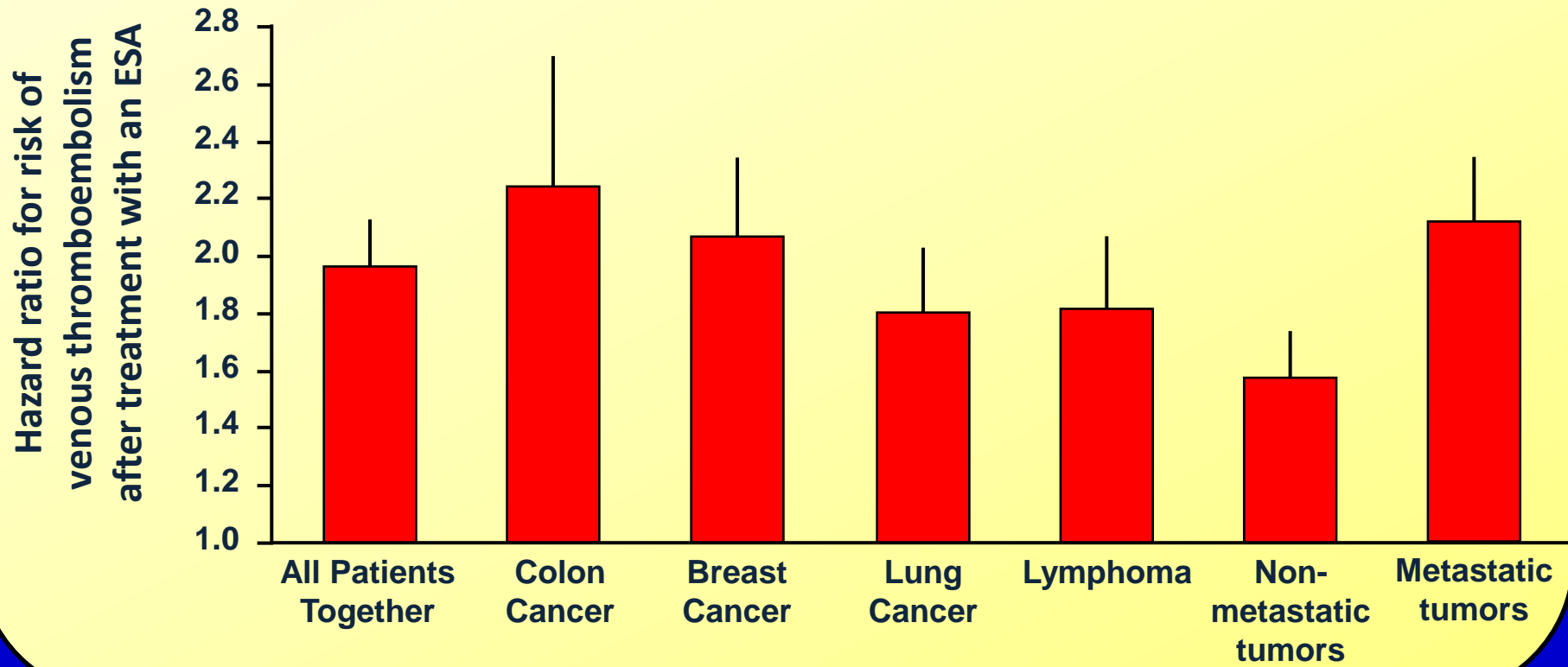
Fattori di rischio connessi al paziente	Fattori di rischio connessi al tumore	Fattori di rischio connessi alla terapia
Età	Tumori primari (G.E., encefalo)	Chirurgia maggiore
Co-morbilità	Nei primi 3-6 mesi dalla diagnosi	Ospedalizzazione
Anamnesi pregressa di TEV	Tumori metastatici	Terapia anti-angiogenica
Trombocitosi		<b>ESAs</b>
		Catetere venoso centrale
		Chemioterapia e terapia ormonale

Examining the Involvement of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Tumor Proliferation (Erythropoietin Receptors, Receptor Binding, Signal Transduction), Angiogenesis, and Venous Thromboembolic Events

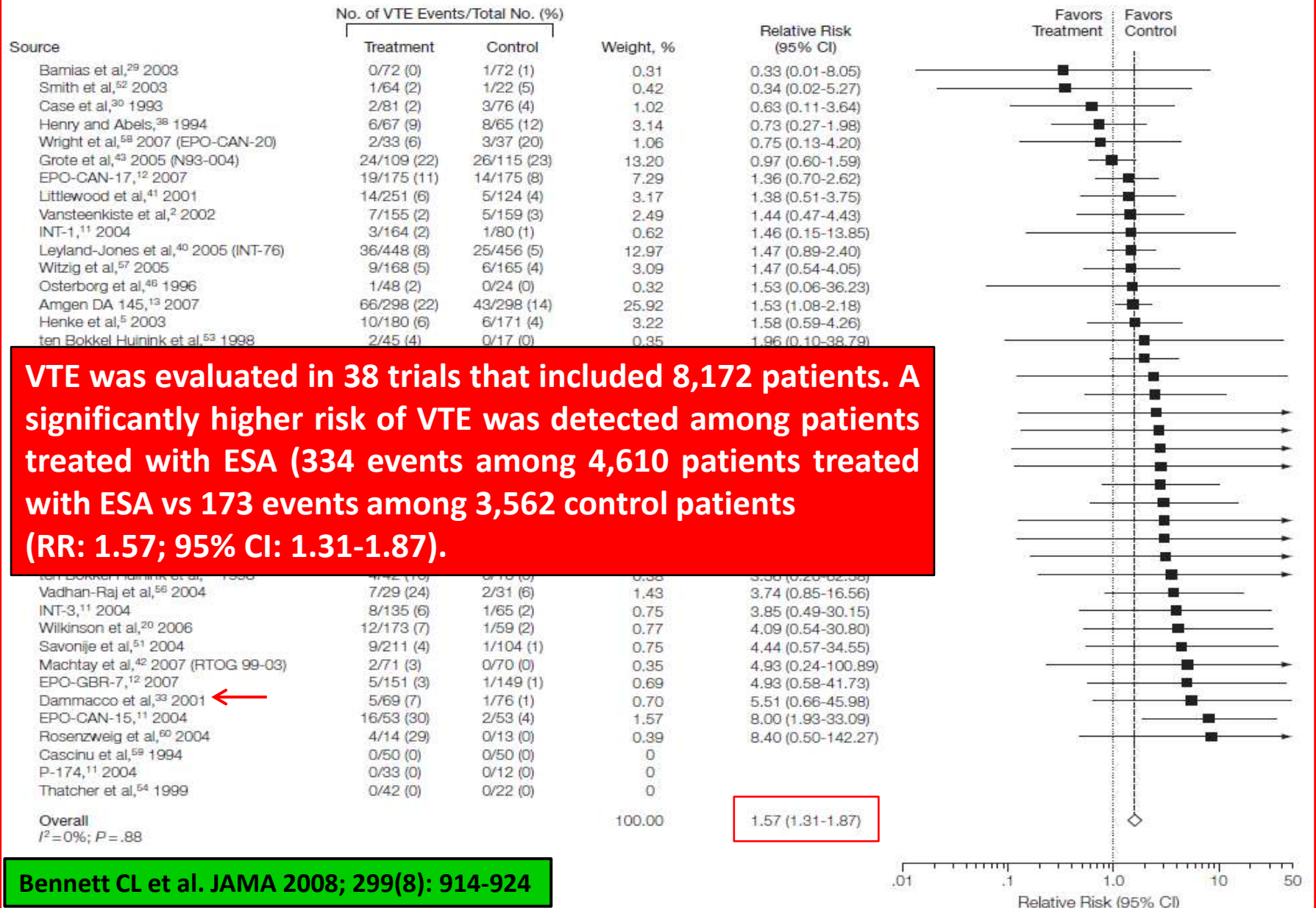
**«Il tromboembolismo venoso (TEV) è relativamente frequente nei pazienti neoplastici ed è connesso ai seguenti fattori: 1) alla stessa neoplasia maligna; 2) alle terapie anti-tumorali; 3) alla co-morbilità.**

**Il TEV rappresenta una importante causa di morte nei pazienti neoplastici. Vi sono motivi per ritenere che gli ESAs si associno ad un rischio più elevato di TEV e ad una ridotta sopravvivenza nei pazienti neoplastici».**

# ESAs AND THE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM



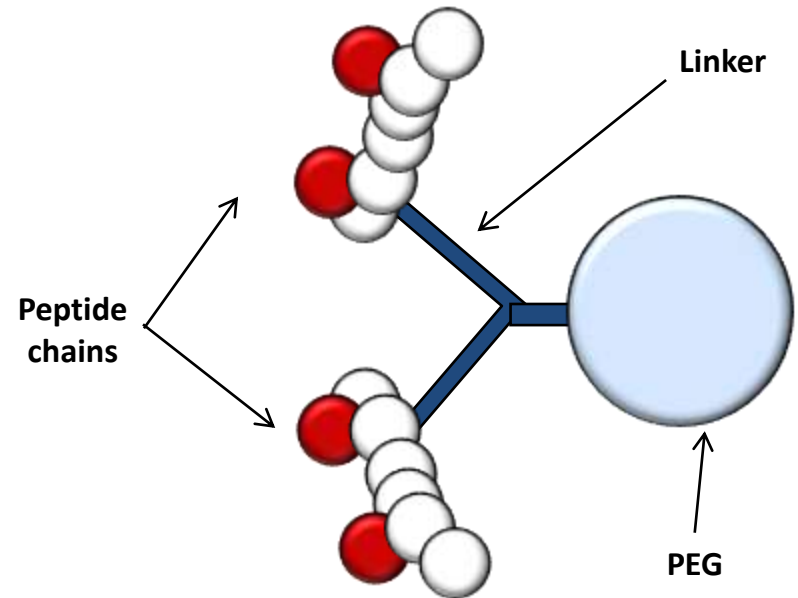
# META-ANALYSIS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE) RATES IN PHASE 3 TRIALS OF ESAs vs PLACEBO OR CONTROL





# PEGINESATIDE (HEMATIDE): UN NUOVO AGENTE CHE STIMOLA L'ERITROPOIESI

- Peginesatide è un nuovo agente che stimola l'eritropoiesi, sviluppato dalla biotech americana Affymax nel 2006 e concesso in licenza a Takeda (Omontys®).
- Il farmaco è un peptide sintetico, coniugato a **PEG (Poly-Ethylen-Glycol)**, e non presenta omologia di struttura con l'eritropoietina.
- Si lega al recettore per l'eritropoietina e lo stimola.
- Il principale vantaggio di questo farmaco è la possibilità di somministrarlo *mensilmente*.
- Omontys® è stato approvato dalla FDA americana per la terapia dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti in trattamento dialitico.



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 24, 2013

VOL. 368 NO. 4

## Peginesatide in Patients with Anemia Undergoing Hemodialysis

Steven Fishbane, M.D., Brigitte Schiller, M.D., Francesco Locatelli, M.D., Adrian C. Covic, M.D., Ph.D., Robert Provenzano, M.D., Andrzej Wiecek, M.D., Ph.D., Nathan W. Levin, M.D., Mark Kaplan, M.D., Iain C. Macdougall, M.D., Carol Francisco, Ph.D., Martha R. Mayo, Pharm.D., Krishna R. Polu, M.D., Anne-Marie Duliege, M.D., and Anatole Besarab, M.D., for the EMERALD Study Groups\*

## Peginesatide for Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease Not Receiving Dialysis

Iain C. Macdougall, M.D., Robert Provenzano, M.D., Amit Sharma, M.D., Bruce S. Spinowitz, M.D., Rebecca J. Schmidt, D.O., Pablo E. Pergola, M.D., Ph.D., Raja I. Zabaneh, M.D., Sandra Tong-Starksen, M.D., Martha R. Mayo, Pharm.D., Hong Tang, M.S., Krishna R. Polu, M.D., Anne-Marie Duliege, M.D., and Steven Fishbane, M.D., for the PEARL Study Groups\*



**For Immediate Release: February 24, 2013**

**Alerts health care providers of recall of anemia drug Omontys®**

- ❑ Sono state segnalate reazioni da ipersensibilità gravi e persino fatali in alcuni pazienti alla prima somministrazione di Omontys per via endovenosa. Tali reazioni si sono manifestate entro 30 minuti dall'iniezione.
- ❑ Ci sono state 19 segnalazioni di anafilassi da parte di Centri Dialitici negli Stati Uniti e 3 di tali casi sono esitati in morte dei pazienti. Globalmente, le **reazioni fatali** si sono manifestate in circa lo 0,02% su circa 25.000 pazienti dopo la prima dose del farmaco per via endovenosa.

**ERITROPOIETINA  
E  
BIOSIMILARI**

# CHE COS'E' UN BIOSIMILARE?

La Federal Drug Administration (FDA) definisce un prodotto biosimilare come «un farmaco molto simile a, o interscambiabile con, un farmaco biologico regolarmente approvato»

Leuk Lymphoma. 2009 Apr;50(4):656-8.

## **Biosimilars and safety issues.**

Dammacco F, Abbracchio MP, Gesualdo L, Goffredo F, Ronco C, Zanella A.

Comment in:

Leuk Lymphoma. 2009 Apr;50(4):527-8.

G Ital Nefrol. 2009 Mar-Apr;26(2):161-70.

**[The advent of biosimilars: new rules to guarantee patient safety].**

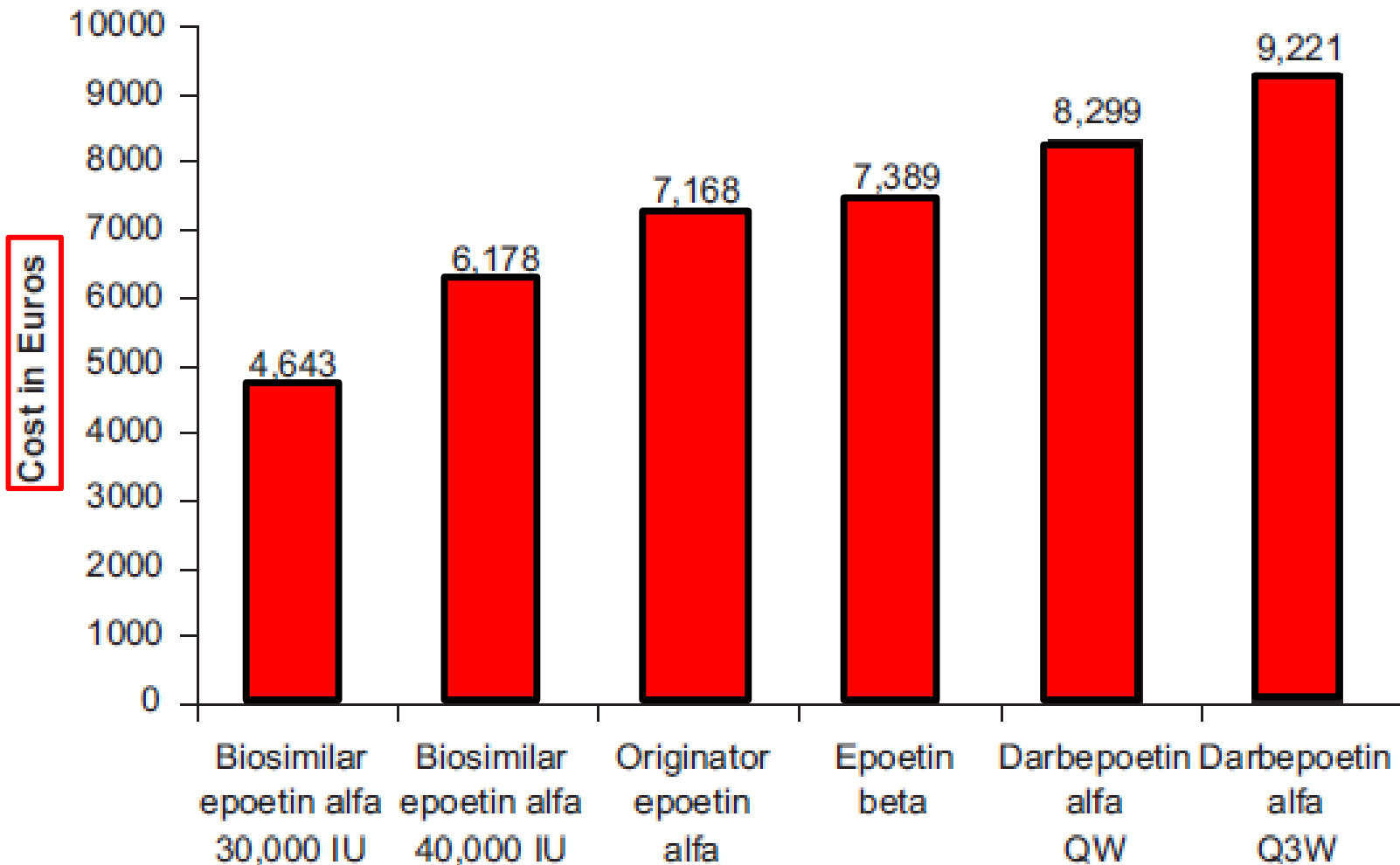
[Article in Italian]

Gesualdo L, Abbracchio MP, Dammacco F, Goffredo F, Zanella A, Ronco C.

# LA SFIDA DEI BIOSIMILARI

- ✓ La scadenza brevettuale, già avvenuta per alcuni farmaci biologici tra i quali l'eritropoietina, o prossima per altri, ha stimolato lo studio e lo sviluppo di sostanze denominate “biosimilari”.
- ✓ I biosimilari sono quindi nuovi agenti simili ma non identici ai corrispondenti prodotti biofarmaceutici di riferimento.
- ✓ I biosimilari sono molecole uniche e non versioni generiche dei prodotti biofarmaceutici innovativi di riferimento.
- ✓ La finalità primaria dei biosimilari è quella di ridurre i costi, con conseguente più ampio accesso ai biofarmaceutici. Tuttavia, poichè il loro impiego implica anche problemi di efficacia e di sicurezza, è importante che l'introduzione dei biosimilari in oncologia sia attuata in maniera appropriata.

# COSTO MEDIO TOTALE PER 15 SETTIMANE DI TRATTAMENTO CON DIVERSI ESAs



QW: una volta alla settimana; Q3W: ogni 3 settimane .

# THE OTHER FACE OF THE MOON

## THE PRICE WE PAY FOR PROGRESS: A META-ANALYSIS OF HARMS OF NEWLY APPROVED ANTICANCER DRUGS

Saroj Niraula, et al.

J Clin Oncol 30:3012-3019, 2012

*«New anticancer and supportive agents that lead to improvements in time-to-event end-points also increase morbidity and treatment-related mortality...»*