

## **Epoetina zeta**

Evidenze dagli studi di sorveglianza  
post-marketing

**IN FOCUS**

## Introduzione

Retacrit® (epoetina zeta) è un'eritropoietina (EPO) biosimilare approvata in Europa dal 2007. L'approvazione è stata ottenuta sulla base di estese valutazioni scientifiche e rigide linee guida regolatorie, inclusi gli studi post-marketing.<sup>[1-3]</sup>

### Retacrit® è l'unica EPO biosimilare a offrire...

- somministrazione SC per l'anemia associata a insufficienza renale cronica e chemioterapia; in particolare nei pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati, durante la fase di mantenimento può essere somministrato SC una volta alla settimana o una volta ogni due settimane;
- il primo e più ampio studio osservazionale condotto in Europa nell'ambito "real world" sui biosimilari nel trattamento dell'anemia indotta da chemioterapia;<sup>[4]</sup>
- siringhe identificabili da un colore specifico per ciascun dosaggio, progettate per minimizzare gli errori e migliorare la sicurezza del paziente.

### Retacrit® per l'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica<sup>[5]</sup>

#### Indicato per somministrazione SC ed EV

- Pazienti adulti e pediatrici in emodialisi.
- Pazienti adulti in dialisi peritoneale.
- Trattamento dell'anemia grave di origine renale accompagnata da sintomi clinici in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi.

### Retacrit® per l'anemia indotta da chemioterapia

#### Indicato per somministrazione SC

- Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo.
- Aumento della quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di programmi di pre-donazione.
- Ridotta esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti, non sideropenici, ad alto rischio di complicanze trasfusionali, prima di interventi elettivi di chirurgia ortopedica maggiore.

## Impegno per attività continue di sorveglianza post-marketing

Nell'ambito dell'impegno preso da Hospira nel piano di gestione del rischio nei confronti delle autorità regolatorie, sono stati avviati diversi studi di sorveglianza post-marketing al fine di garantire la sicurezza e l'efficacia dei farmaci. Per quanto concerne Retacrit® attualmente si annoverano:

### STUDI PUBBLICATI

PASCO I

ORHEO

### STUDI IN CORSO

PASCO II

SYNERGY

ORCHIDEE

## PASCO I

**Results from a safety cohort of patients with renal anemia receiving the biosimilar epoetin zeta: the PASCO I study<sup>[6]</sup>**

*(Risultati da una coorte valutata per la sicurezza di pazienti con anemia renale trattati con epoetina zeta biosimilare: lo studio PASCO I)*

### Obiettivo primario

Determinare l'incidenza di eventi avversi di speciale interesse (EASI), che includono aplasia delle cellule della serie rossa (PRCA), anticorpi neutralizzanti, encefalopatia ipertensiva, convulsioni, reazioni anafilattoidi, angioedema, iperpotassiemia clinicamente rilevante, eventi tromboembolici, infarto miocardico, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, coagulazione del rene artificiale e mancata efficacia.

### Disegno dello studio e metodi

- Studio di coorte, prospettico.
- >1.600 pazienti di 4 Paesi europei (Germania, Spagna, Italia e Regno Unito) con anemia renale.
- Inclusi sia pazienti già in trattamento con farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ESA), sia ESA-naïve.
- Pazienti trattati con Retacrit® (EV) in accordo con quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
- Pazienti osservati fino a un massimo di 56 visite settimanali di follow-up.
- La mancata efficacia è stata definita secondo l'RCP e i clinici erano liberi di segnalare una mancanza di efficacia secondo la propria esperienza clinica personale.

### Endpoint

- Frequenza di EASI.
- Emoglobina media.
- Valutazione al basale:
  - caratteristiche demografiche dei pazienti;
  - precedenti trattamenti con ESA;
  - trattamenti concomitanti.

## Risultati

- Il campione valutato per la sicurezza includeva 1.634 pazienti trattati con almeno una dose del farmaco in studio.
- Al basale, il 99,4% dei pazienti riceveva trattamenti concomitanti; di questi:
  - il 59,7% riceveva ferro;
  - l'8,8% riceveva vitamina B12 e acido folico.
- Gli eventi tromboembolici sono risultati gli EASI più comuni (6,4%; IC 95% 5,29 - 7,73).
- Non sono stati riportati reazioni anafilattoidi, angioedema, anticorpi neutralizzanti l'EPO o PRCA.
- Un'improvvisa mancanza di efficacia è stata osservata in soli 39 pazienti e le ragioni potenziali includevano infezioni, infiammazione o sanguinamento.
- Nel campione valutato per la sicurezza si sono registrati 228 decessi (14,0%), mentre 1.135 pazienti (74,9%) hanno continuato il trattamento con Retacrit® dopo i 12 mesi del periodo di osservazione.
- Nel periodo di osservazione la concentrazione media di emoglobina è stata pari a 11,46 g/dl (IC 95% 10,09 - 12,90).

## Conclusioni

- **Questo studio ha contribuito significativamente alla conoscenza della frequenza di EA associati all'uso di Retacrit® nel trattamento dell'anemia renale.**
- **Il profilo degli EA è confrontabile con i dati noti relativi alle altre epoetine presenti in Europa.**
- **Ulteriori dati di sicurezza della somministrazione SC in pazienti con anemia renale saranno raccolti nello studio PASCO II.**

## ORHEO

### **BiOsimilaRs in the management of anaemia secondary to chemotherapy in HaEmatology and Oncology: results of the ORHEO observational study<sup>[4]</sup>**

*(Biosimilari nella gestione dell'anemia secondaria a chemioterapia in ematologia e oncologia: risultati dello studio osservazionale ORHEO)*

#### **Obiettivo primario**

Osservare la risposta al trattamento con Retacrit® in pazienti con anemia indotta da chemioterapia (CIA).

#### **Obiettivi secondari**

- Indicatori biologici: livelli di emoglobina, ematocrito, reticolociti, ferro sierico, ferritina e pressione arteriosa.
- Esiti della malattia.
- Profilo di sicurezza.

#### **Disegno dello studio e metodi**

- Studio osservazionale, non interventistico, longitudinale, nazionale, multicentrico.
- 2.333 pazienti adulti con CIA in Francia.
- Inclusi pazienti con tumori solidi (n=1.838), linfoma (n=301) e mieloma (n=171).
- Pazienti trattati con epoetina biosimilare.
- Dati raccolti in tre occasioni: 1) alla visita iniziale per l'inclusione nello studio, 2) alla visita di follow-up dopo 3 mesi, 3) a una visita a 6 mesi al termine dello studio.
- L'analisi statistica è stata condotta sulla popolazione per protocol.

#### **Endpoint primario**

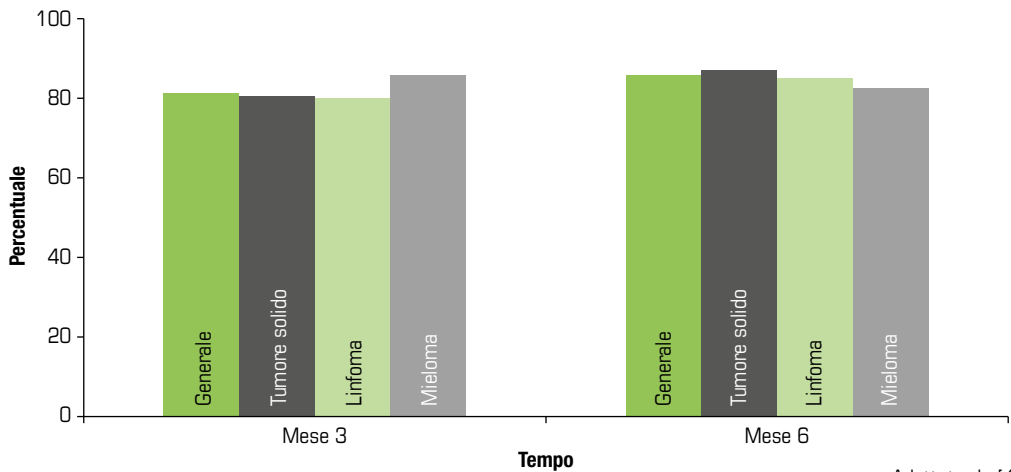
Risposta sull'emoglobina ( $\geq 10$  g/dl, aumento di emoglobina  $\geq 1$  g/dl dalla visita di inclusione o raggiungimento di un obiettivo fissato dal medico).

#### **Risultati**

- L'età media dei partecipanti è stata di 66,5 anni, con un valore medio di emoglobina al basale di 9,61 g/dl.

- Al basale, il 57,92% dei pazienti presentava anemia di grado 1 (9,5-11 g/dl) e il 35,58% dei pazienti anemia di grado 2 (8-9,5 g/dl).
- Quasi tutti i pazienti (99,9%) hanno ricevuto Retacrit® e il 99,7% è stato trattato per via SC (dose mediana di 30.000 UI/settimana).
- La risposta sull'emoglobina è stata raggiunta dall'81,6% e dall'86,5% dei pazienti rispettivamente a tre e sei mesi.
- La variazione media globale del livello di emoglobina è stata di  $1,52 \pm 1,61$  g/dl ( $\pm$ DS) a tre mesi e di  $1,72 \pm 1,61$  g/dl a sei mesi.
- L'incidenza di trasfusioni e quella di eventi tromboembolici sono state rispettivamente pari a 9,4% e 2,4% a tre mesi e a 5,8% e 1,5% a sei mesi.

**Figura 1. Risposta al trattamento stratificata per patologia**



Adattata da [4]

## Conclusioni

- Lo studio ha dimostrato un elevato tasso di risposta al trattamento con epoetina zeta in un'ampia popolazione di pazienti con CIA.
- Il tasso di eventi tromboembolici è stato inferiore rispetto a quello osservato in precedenza con questo trattamento e non è stato rilevato alcun evento avverso inatteso correlato alla terapia.

*Retacrit® si è dimostrato efficace e ben tollerato nella gestione della CIA in pazienti con tumori solidi, linfoma o mieloma.*

## PASCO II

**Post-Authorisation Safety Cohort Observation of epoetin zeta Administered Subcutaneously for the Treatment of Renal Anaemia<sup>[7,8]</sup>**

*(Osservazione di coorte post-autorizzazione sulla sicurezza di epoetina zeta somministrata per via SC nel trattamento dell'anemia renale)*

### Obiettivo primario

Determinare l'incidenza di eventi avversi di speciale interesse (EASI), che includono aplasia delle cellule della serie rossa (PRCA), anticorpi neutralizzanti, mancata efficacia ed eventi tromboembolici.

### Obiettivo secondario

Valutare le reazioni avverse al farmaco.

### Disegno dello studio e metodi

- Studio di coorte, prospettico.
- Si stanno arruolando pazienti (stima 6.700) di Finlandia, Francia, Germania, Irlanda, Italia, Portogallo, Spagna, Svezia e Regno Unito in trattamento con Retacrit® (SC) per anemia renale.
- Visite di follow-up in corso per 156 settimane.

### Endpoint primario

Incidenza di EASI.

**Stato attuale:** è in corso l'arruolamento dei pazienti.



## STUDIO IN CORSO

# SYNERGY

**Effect of Retacrit on chemotherapy-induced anaemia in current oncology and haematology practice: impact of the concomitant use of iron<sup>[7,9]</sup>**

*(Effetto di Retacrit sull'anemia indotta da chemioterapia nell'attuale pratica oncologica ed ematologica: impatto sull'uso concomitante di ferro)*

### Obiettivo primario

Impatto di Retacrit® in pazienti con anemia indotta da chemioterapia e concomitante supplementazione con ferro.

### Disegno dello studio e metodi

- Arruolati 2.149 pazienti adulti in Francia, in cura presso un'oncologia o un'ematologia per chemioterapia.
- Inclusi trattamenti con Retacrit® a fini curativi o profilattici.
- Pazienti seguiti per 12-16 settimane dopo l'inclusione.

### Endpoint primari

- L'efficacia è stata valutata attraverso il tasso di responder in accordo con le linee guida della European Society for Medical Oncology (ESMO).
- Registrazione degli eventi avversi.
- Interruzioni del trattamento.

**Stato attuale:** studio completato a dicembre 2014; i risultati sono stati presentati allo European Cancer Congress 2015.

## ORCHIDEE

**Preoperative Retacrit treatment in patient undergoing orthopaedic surgery, a prospective observational multicentre study<sup>171</sup>**

*(Trattamento preoperatorio con Retacrit in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica; studio multicentrico, prospettico, osservazionale)*

### Obiettivi primari

- Determinare l'effetto sull'anemia in pazienti candidati a chirurgia ortopedica maggiore.
- Valutare la sicurezza dell'eritropoietina in adulti con anemia di grado moderato prima della chirurgia ortopedica.

### Disegno e metodi dello studio

- >600 pazienti in Francia.
- I pazienti hanno ricevuto Retacrit® e sono stati seguiti per non più di 4 settimane.

**Stato di avanzamento:** l'arruolamento è terminato nel 2014; i risultati sono stati presentati al Congresso della European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA) 2015.

## Bibliografia

1. Retacrit®. EPAR Product information EMA. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000872/WC500054377.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000872/WC500054377.pdf) [Ultimo accesso Dicembre 2015]
2. About Retacrit®. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000872/human\\_med\\_001031.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000872/human_med_001031.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp) [Ultimo accesso Dicembre 2015]
3. Comunicato stampa Hospira. Hospira's Retacrit® receives marketing authorization in the EU. [http://www.hospirainvestor.com/phoenix.zhtml?c=175550&p=irol-newsArticle\\_print&ID=1251945&highlight=](http://www.hospirainvestor.com/phoenix.zhtml?c=175550&p=irol-newsArticle_print&ID=1251945&highlight=) [Ultimo accesso Dicembre 2015]
4. Michallet M, Luporsi E, Soubeyran P et al. BiOsimilaRs in the management of anaemia secondary to chemotherapy in Haematology and Oncology: results of the ORHEO observational study. *BMC Cancer* 2014;14:503
5. Retacrit®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
6. Dellanna F, Fluck RJ, Lonnemann G et al. Results from a safety cohort of patients with renal anemia receiving the biosimilar epoetin zeta: the PASCO I study. *Clin Nephrol* 2015; 84(11):280-8
7. Hospira data on file
8. ClinicalTrials.gov. Post-Authorisation Safety Cohort Observation of Retacrit® (Epoetin Zeta) Administered Subcutaneously for the Treatment of Renal Anaemia (PASCO II). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01543477> [Ultimo accesso Dicembre 2015]
9. ClinicalTrials.gov. Biosimilar Retacrit® in the Treatment of chemotherapy-induced Anemia in Oncology and Haematology (SINERGY). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02158169> [Ultimo accesso Dicembre 2015]

Springer Healthcare Italia S.r.l. – via Decembrio, 28 – 20137 Milano – [www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

ISBN 978 88 6756 271 8 - ISSN 2035-0252

© 2016 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Registrazione del Tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di marzo 2016 da Lazzati Industria Grafica Srl – Casorate Sempione (VA).

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia S.r.l.. Springer Healthcare Italia S.r.l. è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota di Springer Healthcare Italia S.r.l.: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia S.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione peer reviewed.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo educazionale non condizionato di *Hospira Italia S.r.l.*

---