

**FARMACI BIOLOGICI UPDATE**

**DALLA BUONA PRATICA CLINICA AGLI ASPETTI  
ORGANIZZATIVI ED ECONOMICI**

# IL CASO DELLE EPARINE

*Elena Maria Faioni*

*SIMT, ASST-Santi Paolo Carlo, Milano*

*DiSS, Università degli Studi di Milano*

**MILANO**

**SALA PIRELLI  
PALAZZO PIRELLI**

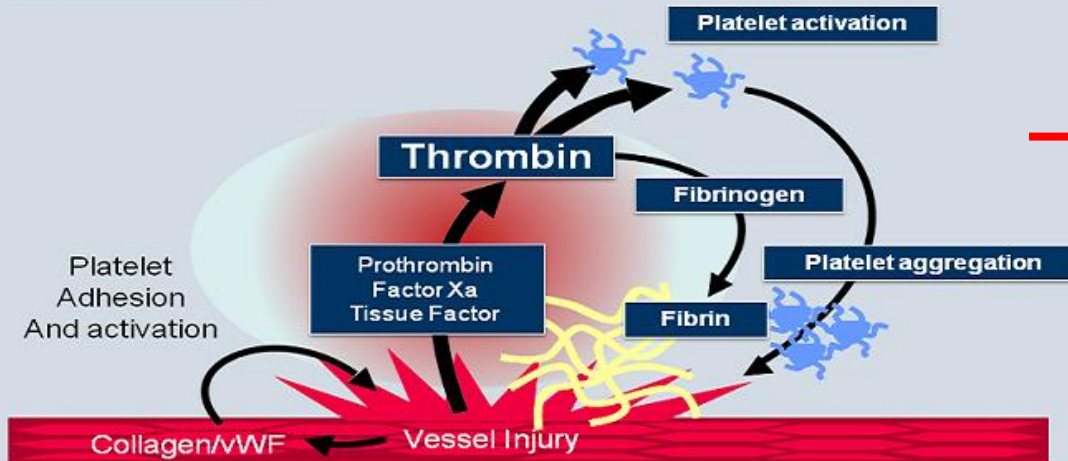
**Via Fabio Filzi, 22**

**12 OTTOBRE 2018**

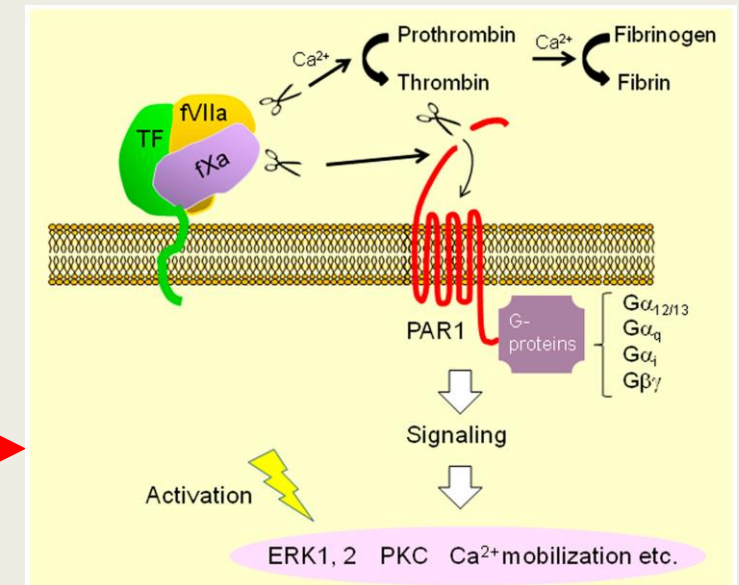
# La Trombina ha un ruolo centrale nell'emostasi e nell'infiammazione

## Critical Role of Thrombin

Thrombin is the link between vascular injury, coagulation, and platelet activation

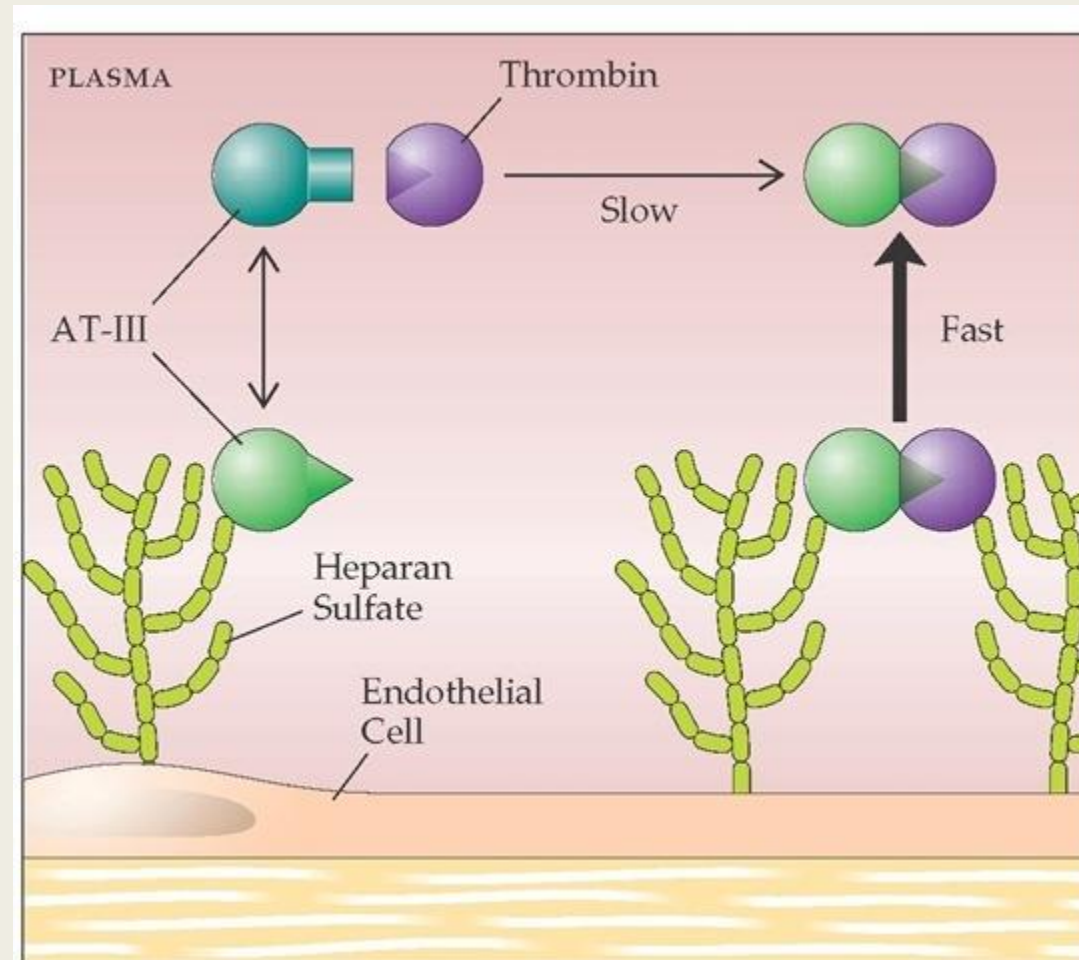


Coughlin SR. *Nature*. 2000;407:258-64; Monroe DM et al. *ATVB* 2002;22:1381-9.



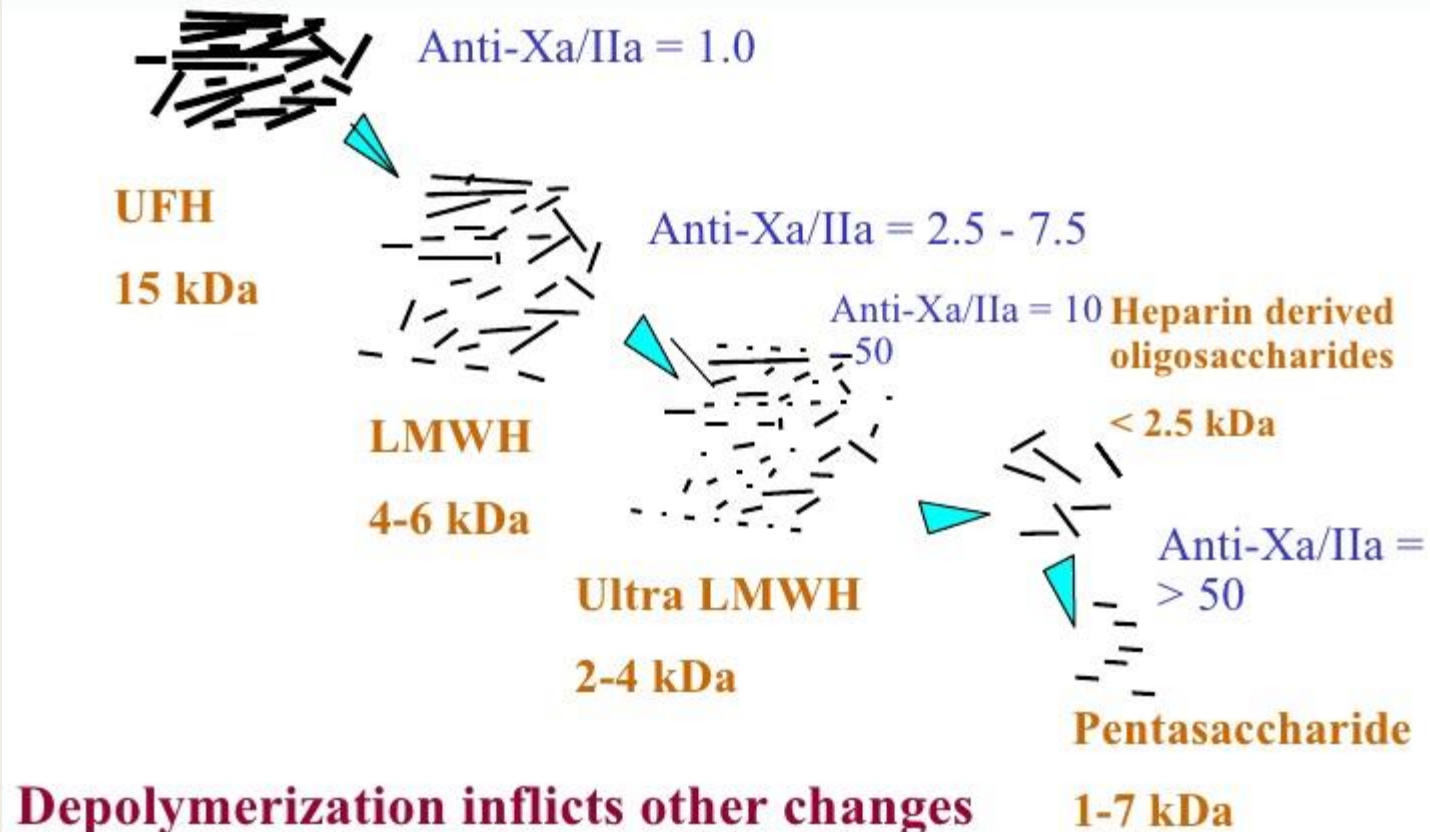
# Come inattivare la trombina?

## Antitrombina ed eparan-solfati



# Da Eparina non frazionata a EBPM

## LMWH manufacturing process



# Le eparine a basso peso molecolare non sono tutte uguali

	tinzaparina	dalteparina	enoxaparina	nadroparina	parnaparina	reviparina	bemiparina
PM (dalton)	6500	5700	4500	4300	4500	3900	3600
Rapporto anti Xa-IIa	2:1	2:1	2,7:1	3,2:1	3:1	3,5:1	8:1
Emivita (h)	3,3	4	4	4	6	3	5-6



# Enoxaparina: a che cosa serve

- Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica.
- Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.
- Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP)
- Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.
- Sindrome coronarica acuta:
  - Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
  - Trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).

# Effetti collaterali e reazioni avverse di enoxaparina

- Emorragie minori, maggiori
  - Necrosi cutanea
  - Alopecia
  - Osteoporosi
- 
- Reazioni allergiche nella sede di inoculo
  - Piastrinopenia da eparina (di tipo 1 e di tipo 2)

## I 10 principi attivi a maggior spesa SSN in Lombardia

Principio attivo	incidenza su spesa 2017	diff.rispetto spesa 2016
rosuvastatina sale di calcio	3,02%	+0,89%
pantoprazolo sodico sesquidrato	2,58%	+2,66%
enoxaparina sodica	2,14%	-7,25%
colecalfiferolo	1,96%	+32,62%
ezetimibe/simvastatina	1,60%	+11,46%
salmeterolo xinafoato/fluticasone propionato	1,58%	-14,74%
amoxicillina triidrato/potassio clavulanato	1,44%	-0,79%
omeprazolo	1,40%	-4,71%
atorvastatina calcio triidrato	1,39%	+11,33%
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato	1,21%	+5,58%





# Processo di approvazione di enoxaparina biosimilare

- biochemical characterization;
- data on in vitro comparative bioassays (based on state of the art knowledge about clinically relevant pharmacodynamic effects of LMWH and including, at least, evaluations of anti-FXa and anti-FIIa activity);
- data on in vivo pharmacodynamic models comparing animal pharmacodynamic activity of the similar and the reference LMWH;
- data from at least one repeated dose toxicity study in a relevant species;
- phase I studies comparing the absorption and elimination characteristics and other pharmacodynamics tests such as Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) activity, as well as the ratio of anti-FXa and anti-FIIa activity.
- the pharmacodynamic properties of biosimilars and branded LMWH must be compared in a randomized, single dose two way crossover study in healthy volunteers using subcutaneous administration

# LG EMA per approvazione biosimilare

- 2009 EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 guideline → therapeutic equivalence should be demonstrated in at least one adequately designed clinical trial

revisione approvata nel 2016 ed effettiva nel 2017

- 2016 EMA/CHMP/BMWP/522386/2011 → evidence for similar efficacy should be derived from the similarity demonstrated in physicochemical, functional and pharmacodynamics comparisons, and a dedicated comparative efficacy trial will be no longer considered necessary

# Approvazione enoxaparina biosimilare

- Nessuno studio di fase 3
- Ritenuti sufficienti gli studi *in vitro* di immunogenicità
- Raccomandata farmacovigilanza

# Farmacovigilanza

**Active and passive surveillance of enoxaparin generics: a case study relevant to biosimilars.**

**Segnalazioni spontanee alla farmacovigilanza per enoxaparina generica erano circa 9 volte meno dell'atteso rispetto alla quota di mercato**

# Raccomandazioni

POSITION PAPER

**Low-molecular-weight heparin biosimilars: potential implications for clinical practice**

*Internal Medicine Journal* 44 (2014)

The introduction of biosimilars of low molecular weight heparins in Europe: a critical review and reappraisal endorsed by the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISIT) and the Italian Society for Angiology and Vascular Medicine (SIAPAV)

Imberti *et al. Thrombosis Journal* (2017) 15:13  
DOI 10.1186/s12959-017-0136-2

**Update of the recommendations on biosimilar low-molecular-weight heparins from the Scientific Subcommittee on Control of Anticoagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis**

*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11: 1421–1425, 2013

DOI: 10.1111/jth.12269

OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

# Studio Enoxaparina biosimilare in Brasile

## ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01308528

- Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With High-Risk to Develop Thromboembolic Disease Undergoing General Abdominal Surgery.
- Studio prospettico, randomizzato, in aperto, multicentrico
- 243 pazienti

# Conclusioni

- Enoxaparina biosimilare rappresenta un'occasione di risparmio e di re-investimento di preziose risorse della sanità pubblica
- Non vi sono a priori motivi per aspettarsi che enoxaparina biosimilare abbia minore efficacia rispetto all'originatore, o presenti minore sicurezza in termini di sanguinamento
- Per la difficoltà ad estrapolare all'uomo i risultati degli studi di immunogenicità condotti *in vitro* o in animali, per la mancanza di almeno uno studio di fase 3 randomizzato e controllato e per la possibile sotto-segnalazione alla farmacovigilanza, si ritiene auspicabile condurre una sorveglianza attiva, multicentrica, sui pazienti trattati, mediante almeno uno studio osservazionale