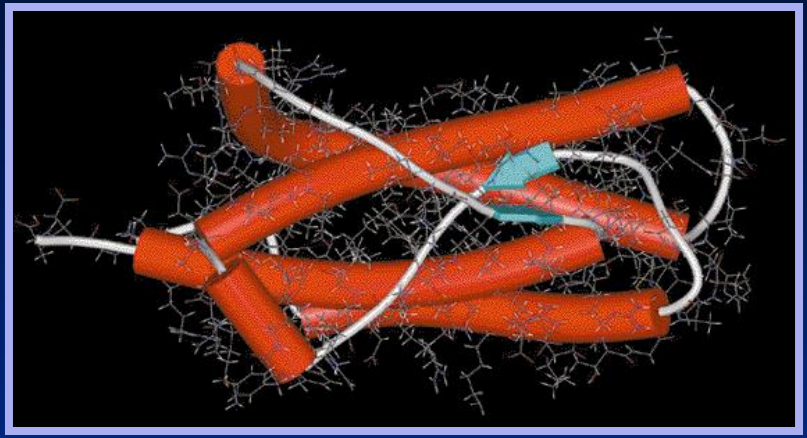


EPO

‘een kat met negen levens’

Bart Maes

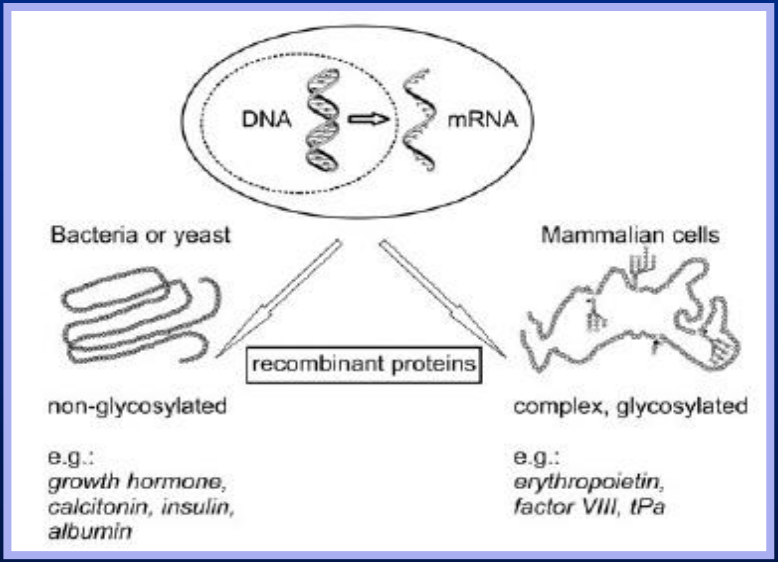
EPO

- inleiding
  - de nierpatiënt dankt en looft om zoveel comfort, keuze en aandacht
- richtlijnen en richtlijnen en richtlijnen en richtlijnen … : van euforie naar realisme
  - de pharmaindustrie bestudeert en slikt bittere ‘pillen’
  - de nefroloog ploegt en ploetert voort tegen beter weten in
  - de oncoloog kijkt verweesd naar promotie van groei
  - de cardioloog baalt want faalt
  - de anesthesist pikt een graantje mee
  - de duursporter bloedt, zweet en traant
- kapers op de kust: kroniek van een aangekondigde dood ?
  - ijzer
  - biosimilars
  - HIF-stabilizers

inleiding

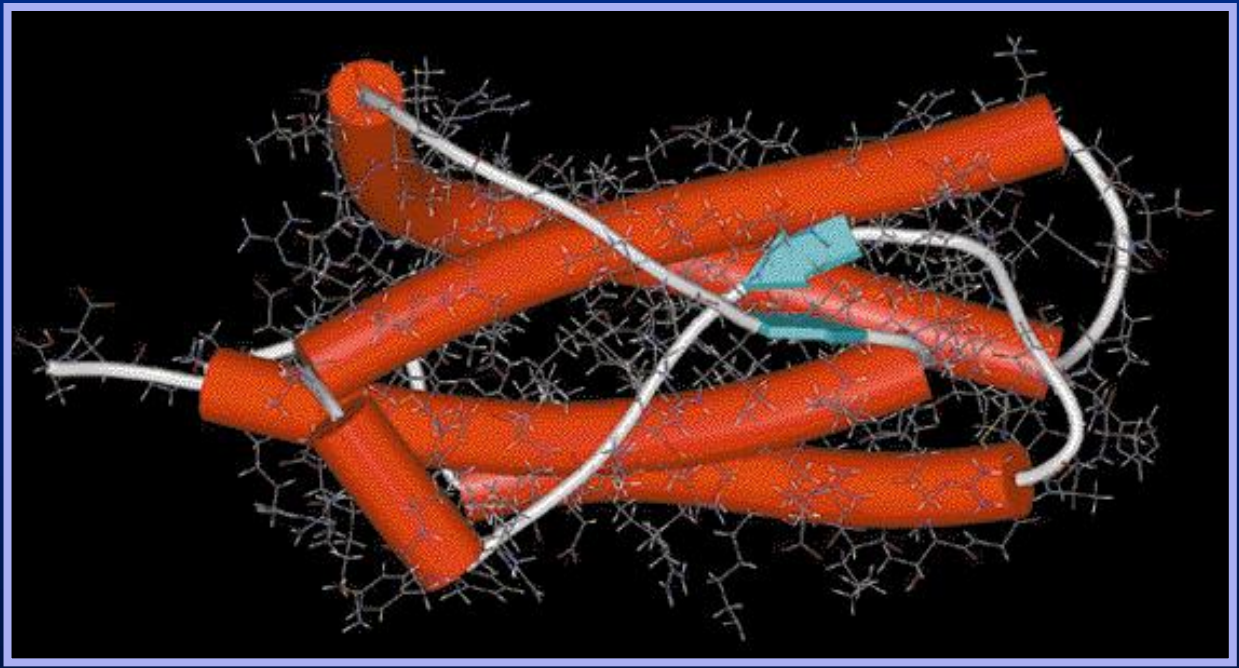
ESA

- = “biological medicinal product” - “biopharmaceutical” - “biological”
- farmaceutisch product dat een biotechnologisch-afgeleid eiwit bevat als actieve stof
- geneesmiddel waarvan de actieve stof gemaakt of afgeleid is van een levend organisme



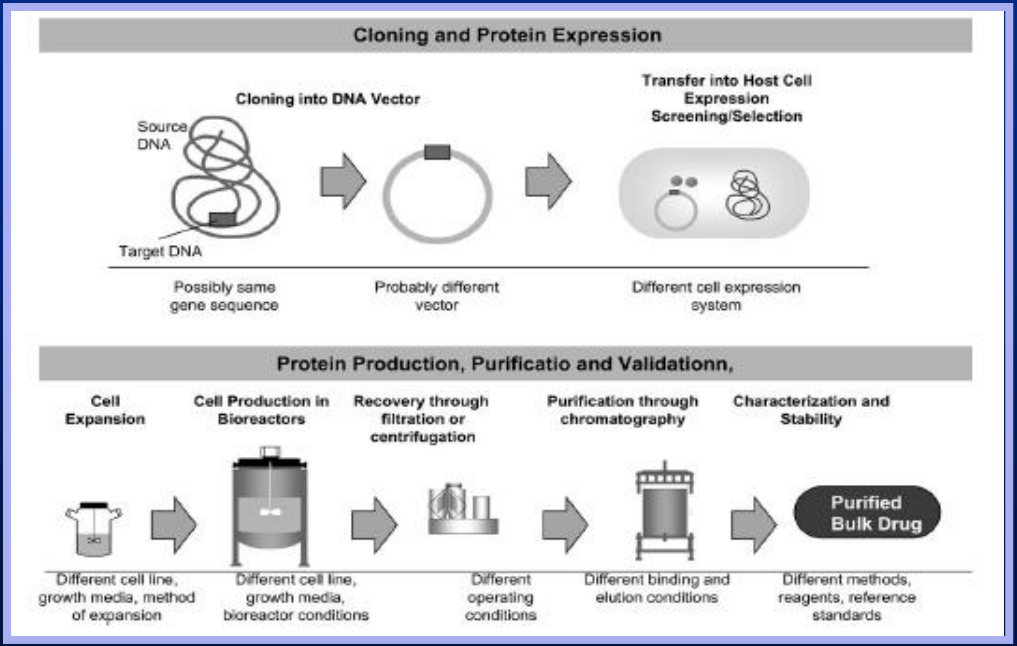
inleiding

- endogeen EPO
  - glycoproteine
  - 156 AZ
  - 30 % koolhydraten



inleiding

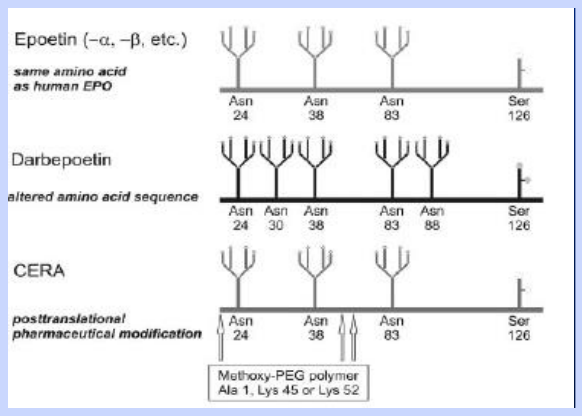
- kenmerken van een “biological”
  - grote complexe molecules
  - heterogene samenstelling
  - geproduceerd door genetisch gemodifieerde levende cellen
  - complex werkingsmechanisme gemedieerd door een groot oppervlak
  - complex productie- en zuiveringsproces
  - relatief onstabiel



inleiding

- endogeen EPO — 30 % koolhydraten
- rhEPO
  - epoetin α — Eprex®
  - epoetin β — Neo-Recormon®
  - darbepoetin α — Aranesp®

  } ovariumcellen Chinese hamsters; 39 % koolhydraten
  - epoetin δ — Dynepo® — geïmmortaliseerde humane cellijn; glycosylatie ± identiek aan endogeen EPO



inleiding

EPO = veilig

- $t_{1/2}$: IV gezond 4 u – uremie 5 u – kind 6 u (aranesp® 21 u)
  SC ± 24 u (aranesp® 49 u)
- geen accumulatie: $[EPO]_{plasma}$ 24u na 1° = 24 u na laatste injectie
- metabolisatie: beenmerg en lever; 3-10 % onveranderd in urine
- 'geen' nevenwerkingen
  - 'niet' cancerogeen/mutageen
  - geen chronische toxiciteit

EPO: sterktes en zwaktes

sterktes

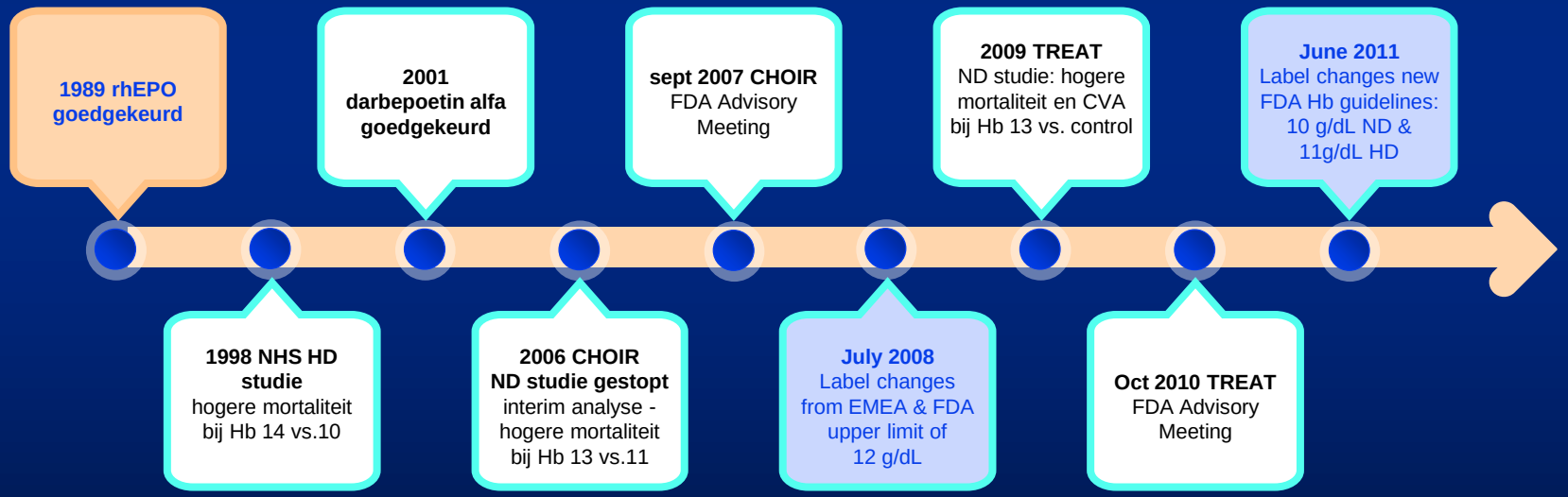
- revolutie in de behandeling van anemie bij CKD – elimineerde ijzer-overbelasting syndroom en multiple transfusies (allosensitisatie en infectie)
- gemak van 1 tot 3 injecties per week voor HD patiënten
- QoL voordelen voor behandeling van ernstige anemie

→ normalisatie van Hb bij CKD

EPO: zwaktes

enkele grote studies veroorzaakten bezorgheden omtrent de veiligheid van rhEPO en darbepoetin voor CKD-geassocieerde anemie

Hb richtlijnen en doelstellingen bij Hemodialyse (HD): 11 g/dL en Niet-Dialyse (ND): 10 g/dL



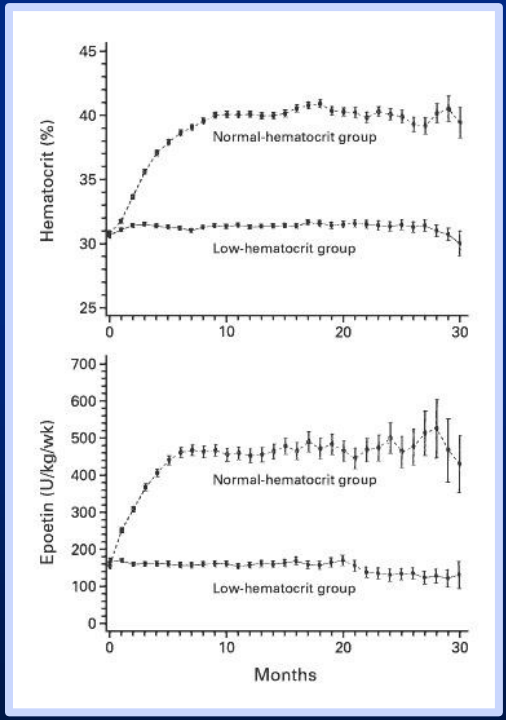
NHS: Normal Hematocrit study; **CHOIR:** Correction of Hemoglobin and Outcomes In Renal insufficiency; **TREAT:** Trial to reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy;

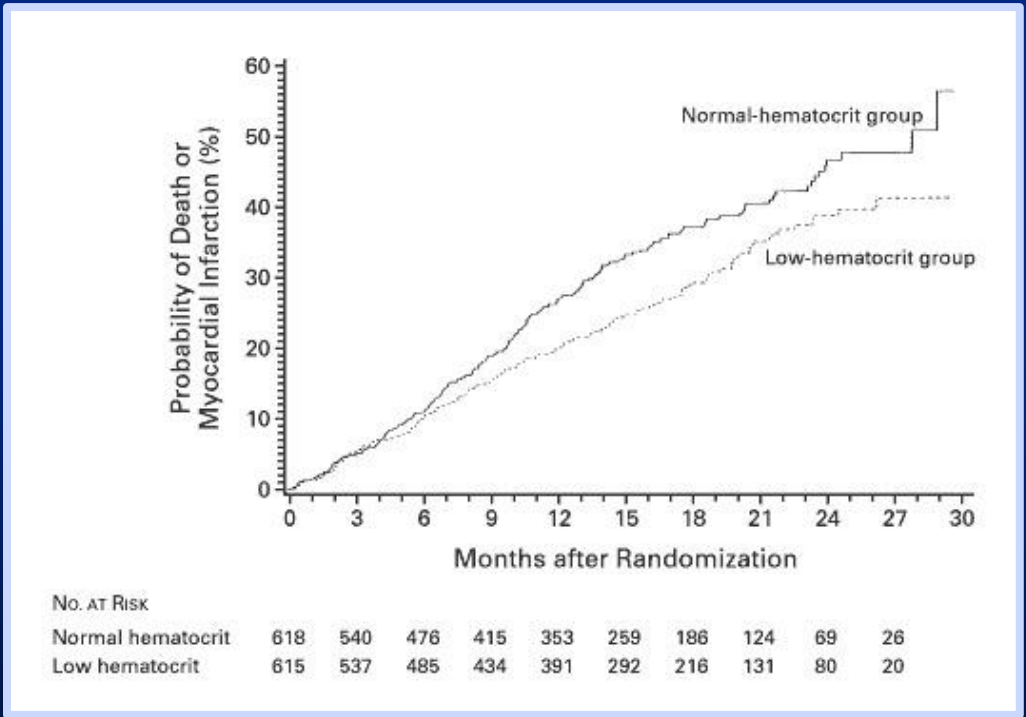
NHS HD

The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin

Hct 42 % vs 30%

183 vs 150 doden – 19 vs 14 niet-fatale AMI





Besarab A et al. NEJM 1998; 339: 584-590

NHS HD

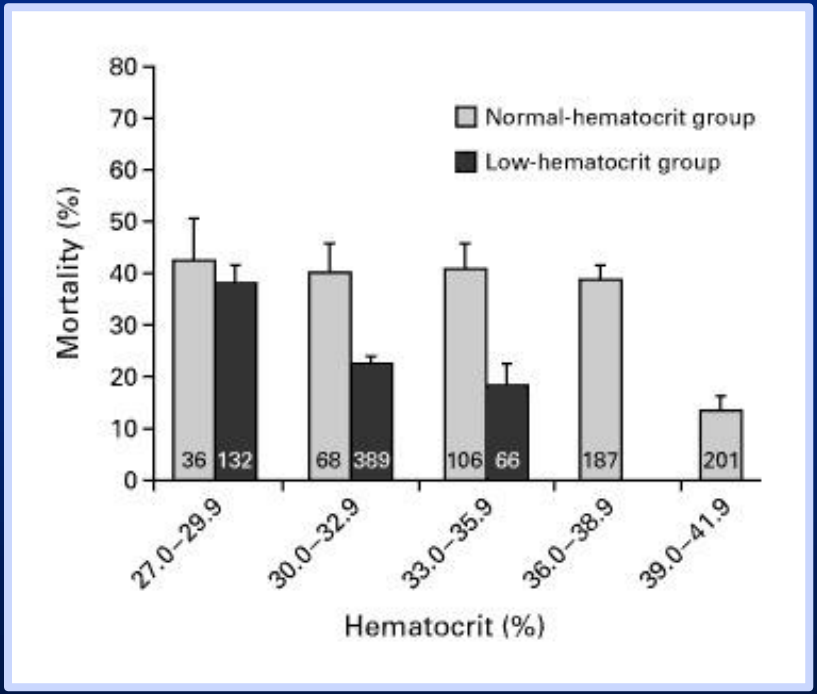
The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin

Hct 42 % vs 30%: doodsoorzaken vergelijkbaar
mortaliteit daalt met stijgend Hct in beide groepen

Table 2. Causes of Death.*

Cause of Death	Normal-Hematocrit Group (N=195)	Low-Hematocrit Group (N=160)
	no. (%)	
Cardiovascular causes	125 (64)	112 (70)
Cardiac arrest	30 (15)	24 (15)
Acute myocardial infarction	22 (11)	28 (18)
Arrhythmia	19 (10)	14 (9)
Unwitnessed death	18 (9)	9 (6)
Cerebrovascular accident	14 (7)	9 (6)
Coronary artery disease	6 (3)	7 (4)
Cardiomyopathy	5 (3)	6 (4)
Ischemic bowel	3 (2)	2 (1)
Congestive heart failure	2 (1)	2 (1)
Valvular heart disease	1 (1)	3 (2)
Cardiogenic shock	1 (1)	0
Other	4 (2)	8 (5)
Noncardiovascular causes	70 (36)	48 (30)
Sepsis or infection	32 (16)	22 (14)
Voluntary withdrawal from dialysis	11 (6)	7 (4)
Cancer	4 (2)	3 (2)
Hemorrhage	4 (2)	2 (1)
Encephalopathy	3 (2)	2 (1)
Hyperkalemia	3 (2)	2 (1)
Hepatic failure	0	3 (2)
Other	13 (7)	7 (4)

*Because of rounding, percentages do not total 100.



Besarab A et al. NEJM 1998; 339: 584-590

NHS HD

The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients w ac disease who are receiving hemodialysis and epoetin

Bij patiënten met klinisch evident congestief hartfaler hartlijden in hemodialyse

wordt toediening van epoetin om het Hct te ve % niet aangeraden.

Ondanks vroeger aangetoonde voordele n Hct van < 30 % naar 30-38 %:

- minder transfusie-nood
- verbetering van QOL
- verbetering van
- verbeterin es en dimensies
- verb apaciteit
- verb teit

Stopped prematurely

→ K/DOQI 200 target level of Hb 11,0 – 12,0 g/dL bij CKD, met of zonder dialyse

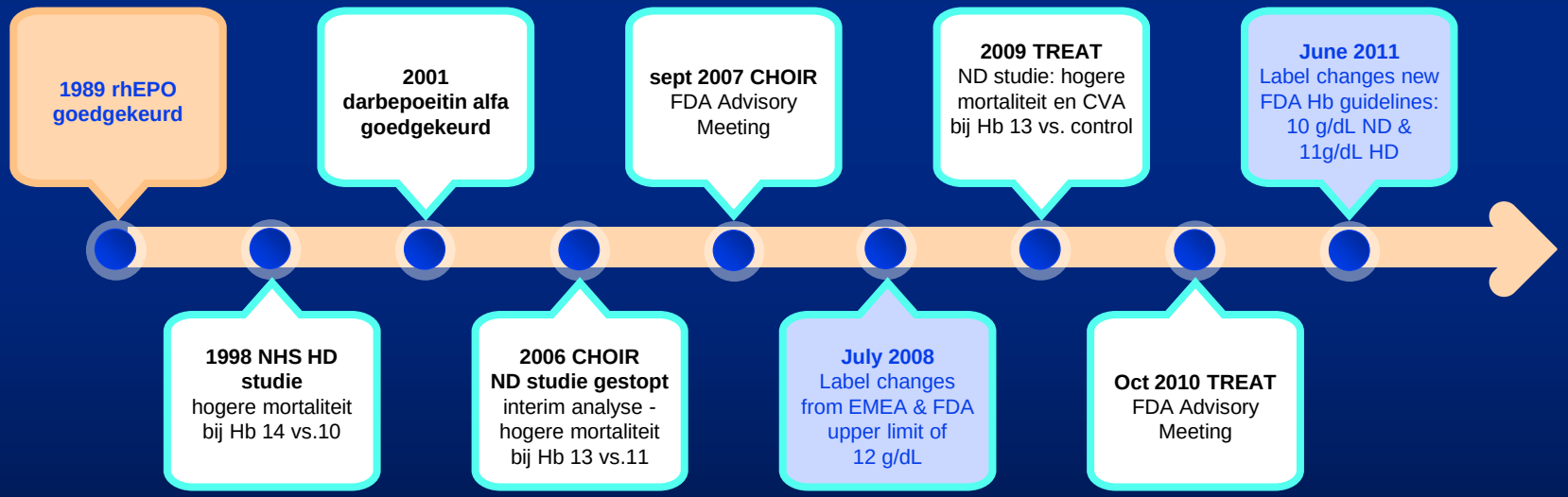
→ K/DOQI 2006: target level of Hb 11,0 – 13,0 g/dL bij CKD (owv Hb cycling)

Besarab A et al. NEJM 1998; 339: 584-590

EPO: zwaktes

enkele grote studies veroorzaakten bezorgheden omtrent de veiligheid van rhEPO en darbepoetin voor CKD-geassocieerde anemie

Hb richtlijnen en doelstellingen bij Hemodialyse (HD): 11 g/dL en Niet-Dialyse (ND): 10 g/dL



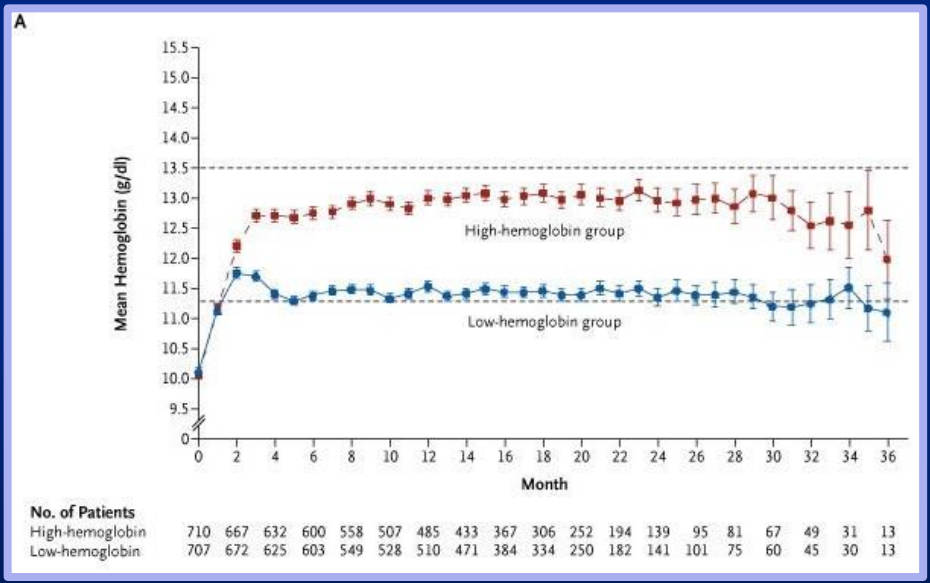
NHS: Normal Hematocrit study; **CHOIR:** Correction of Hemoglobin and Outcomes In Renal insufficiency; **TREAT:** Trial to reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy;

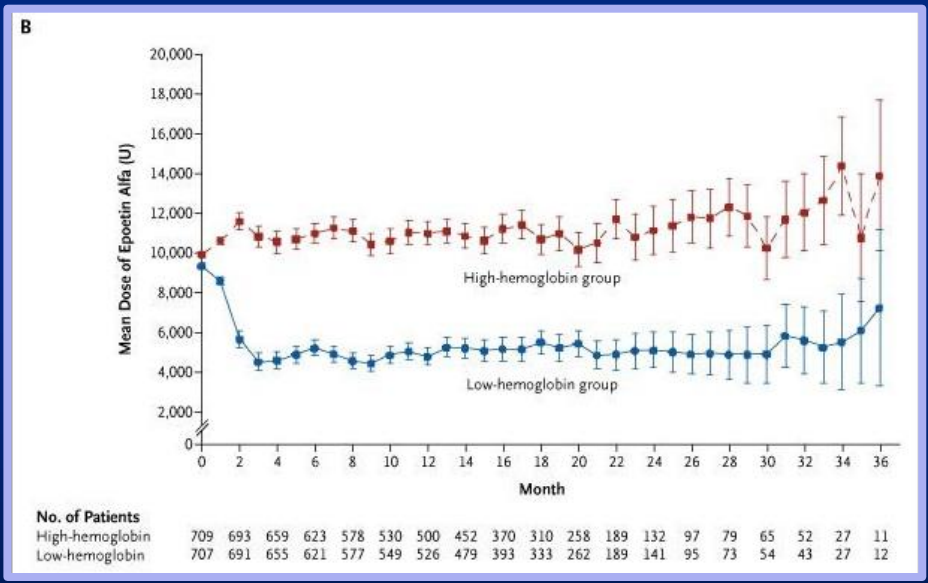
CHOIR

Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease (CHOIR: correction of hemoglobin and outcomes in renal insufficiency)

Hb 13,5 g/dL vs 11,3 g/dL

ND (Niet-Dialyse)



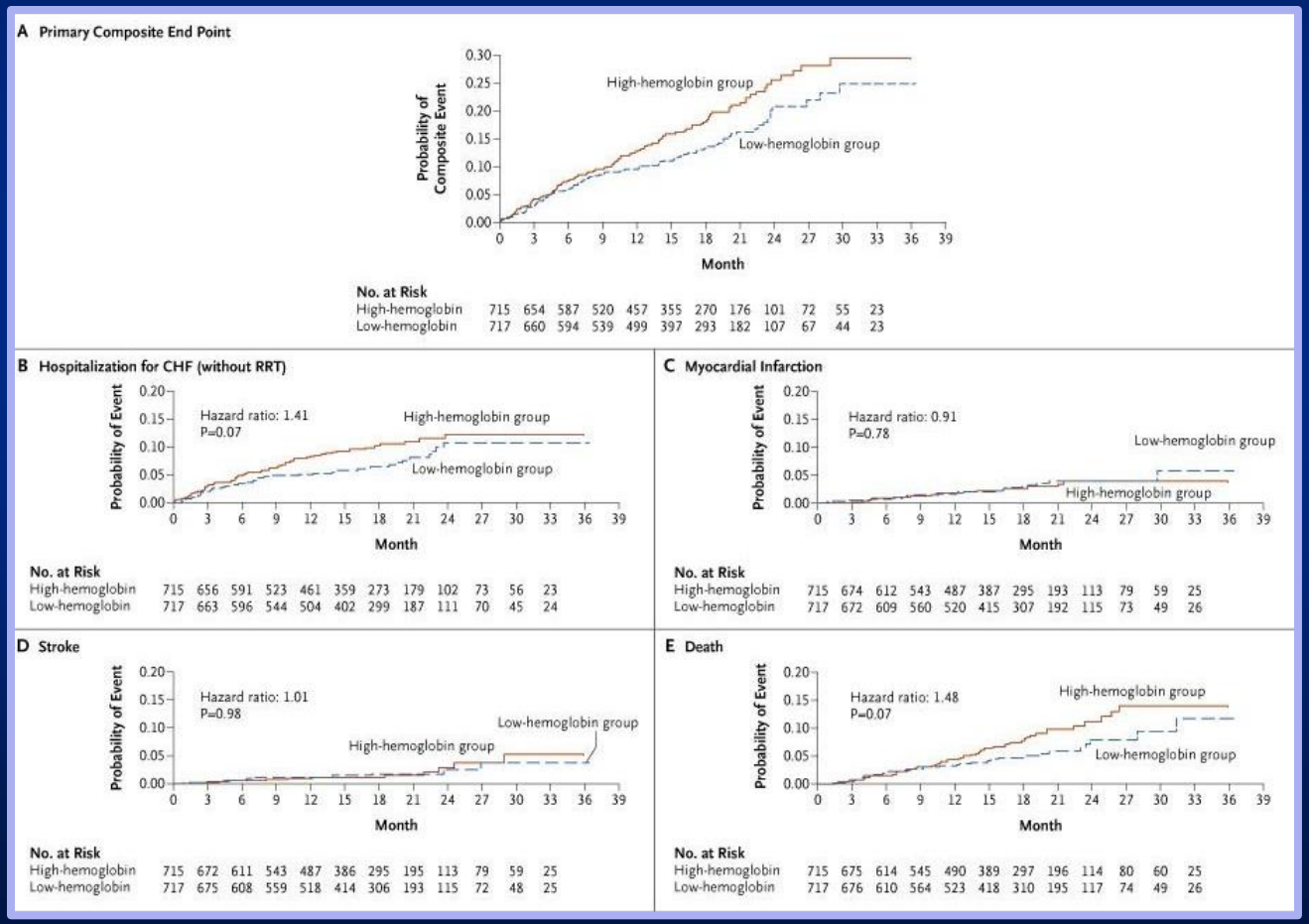


Singh AK et al. NEJM 2006; 355: 2085-2098

CHOIR

Hb 13,5 g/dL vs 11,3 g/dL

125 vs 97 events (dood, AMI, hospitalisatie door hartfalen, CVA)



Singh AK et al. NEJM 2006; 355: 2085-2098

CHOIR

EPO-geinduceerd Hb 13,5 g/dL vs 11,3 g/dL

- geassocieerd met gestegen risico bij niet-dialyse CKD
  - geen mechanistische verklaring voor slechtere [illegible] target Hb
- geen toename van QoL
- hogere kost

→ recommendation: t[illegible] 12,0 g/dL ipv 11,0-13,0 g/dL

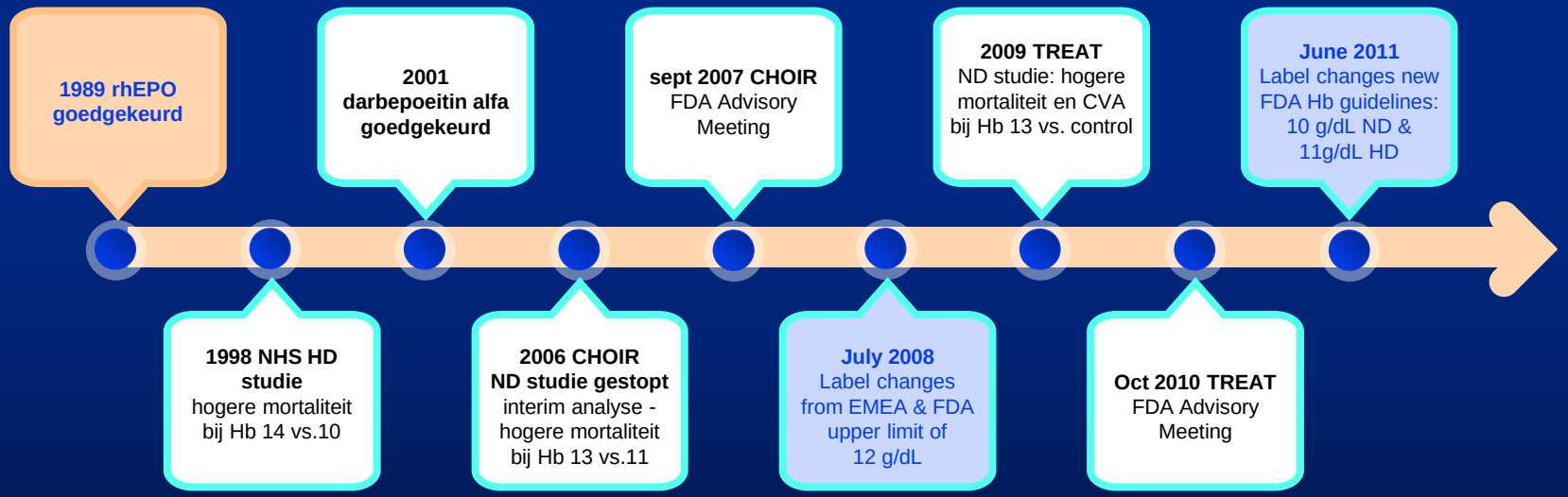
Harm

Singh AK et al. NEJM 2006; 355: 2085-2098

EPO: zwaktes

enkele grote studies veroorzaakten bezorgheden omtrent de veiligheid van rhEPO en darbepoetin voor CKD-geassocieerde anemie

Hb richtlijnen en doelstellingen bij Hemodialyse (HD): 11 g/dL en Niet-Dialyse (ND): 10 g/dL



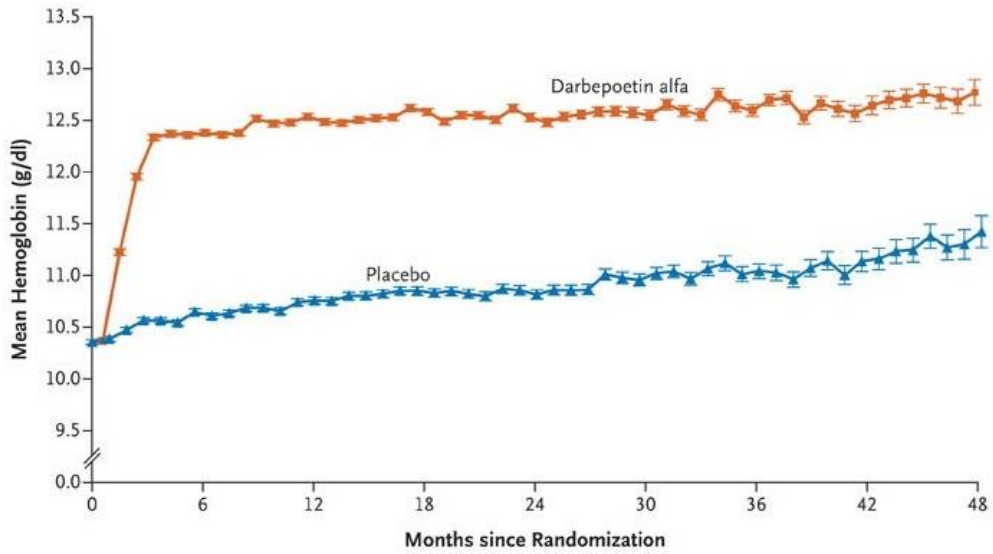
NHS: Normal Hematocrit study; **CHOIR:** Correction of Hemoglobin and Outcomes In Renal insufficiency; **TREAT:** Trial to reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy;

TREAT

A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease (TREAT: Trial to reduce cardiovascular events wit aranesp therapy)

Hb 13,0 g/dL vs PLA (rescue aranesp zo Hb < 9,0 g/dL)

ND (Niet-Dialyse) + DM II



No. of Patients									
Darbepoetin alfa	2004	1768	1503	1300	946	635	404	253	97
Placebo	2019	1742	1460	1221	887	620	356	216	79

Pfeffer M et al. NEJM 2009; 361: 2019-2032

TREAT

Hb 13,0 g/dL vs PLA (rescue aranesp zo Hb < 9,0 g/dL)

Table 2. Composite and Component End Points.*

End Point	Darbepoetin Alfa (N=2012)	Placebo (N=2026)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
	number (percent)			
Primary end points				
Cardiovascular composite end point‡	632 (31.4)	602 (29.7)	1.05 (0.94–1.17)	0.41
Death from any cause	412 (20.5)	395 (19.5)	1.05 (0.92–1.21)	0.48
Myocardial infarction§	124 (6.2)	129 (6.4)	0.96 (0.75–1.22)	0.73
Stroke§	101 (5.0)	53 (2.6)	1.92 (1.38–2.68)	<0.001
Heart failure§	205 (10.2)	229 (11.3)	0.89 (0.74–1.08)	0.24
Myocardial ischemia	41 (2.0)	49 (2.4)	0.84 (0.55–1.27)	0.40
Renal composite end point (ESRD or death)	652 (32.4)	618 (30.5)	1.06 (0.95–1.19)	0.29
ESRD	338 (16.8)	330 (16.3)	1.02 (0.87–1.18)	0.83
Additional adjudicated end points				
Death from cardiovascular causes	259 (12.9)	250 (12.3)	1.05 (0.88–1.25)	0.61
Cardiac revascularization	84 (4.2)	117 (5.8)	0.71 (0.54–0.94)	0.02

Pfeffer M et al. NEJM 2009; 361: 2019-2032

TREAT

darbepoetin-geinduceerd Hb 13,0 g/dL vs PLA bij CKD-ND + DM II

- geen reductie risico op
  - dood of een CV event (niet-fataal AMI, congestief hart… voor myocardischemie)
  - dood of een renaal event (ESRD)
- gestegen risico op CVA (hoewel geen vers…
- geen verschil in kanker (139 DA…
  - mortaliteit bij patiënte… …seline (n=348) hoger zo DAR vs PLA

→ recommenda… …gen bij patiënten met anemie + CKD-ND + DM II de nadelen van risico op… …ke dood bij voorgeschiedenis van kanker niet op tegen de potentiële voor… …an een ESA

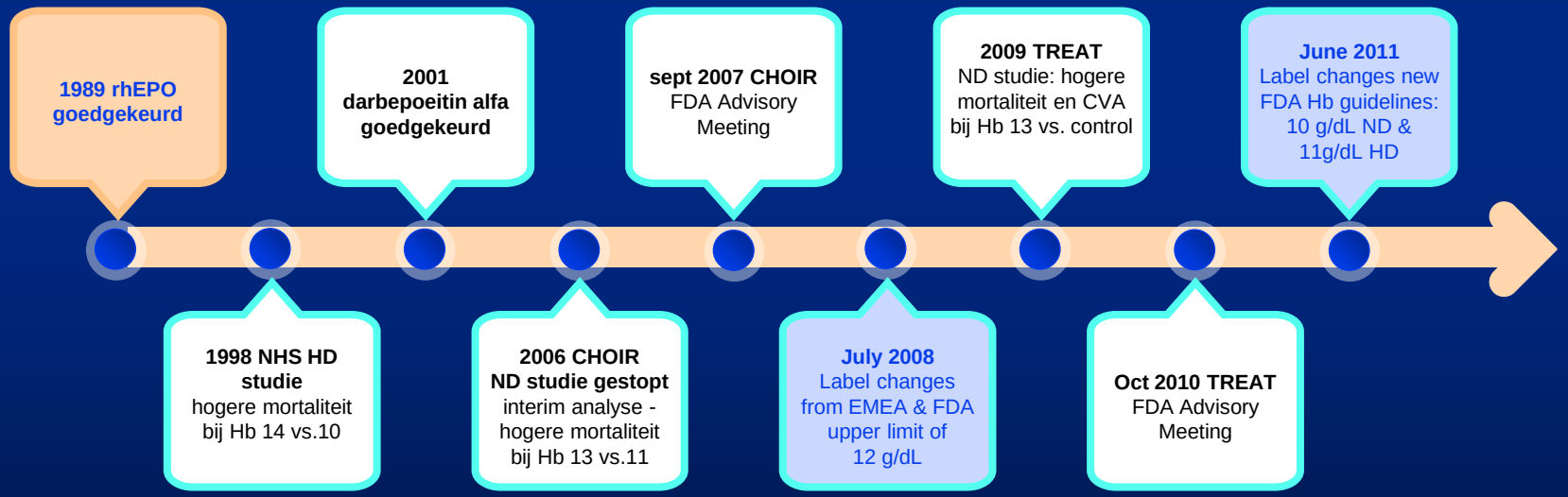
No benefit + harm

Pfeffer M et al. NEJM 2009; 361: 2019-2032

EPO: zwaktes

enkele grote studies veroorzaakten bezorgheden omtrent de veiligheid van rhEPO en darbepoetin voor CKD-geassocieerde anemie

Hb richtlijnen en doelstellingen bij Hemodialyse (HD): 11 g/dL en Niet-Dialyse (ND): 10 g/dL

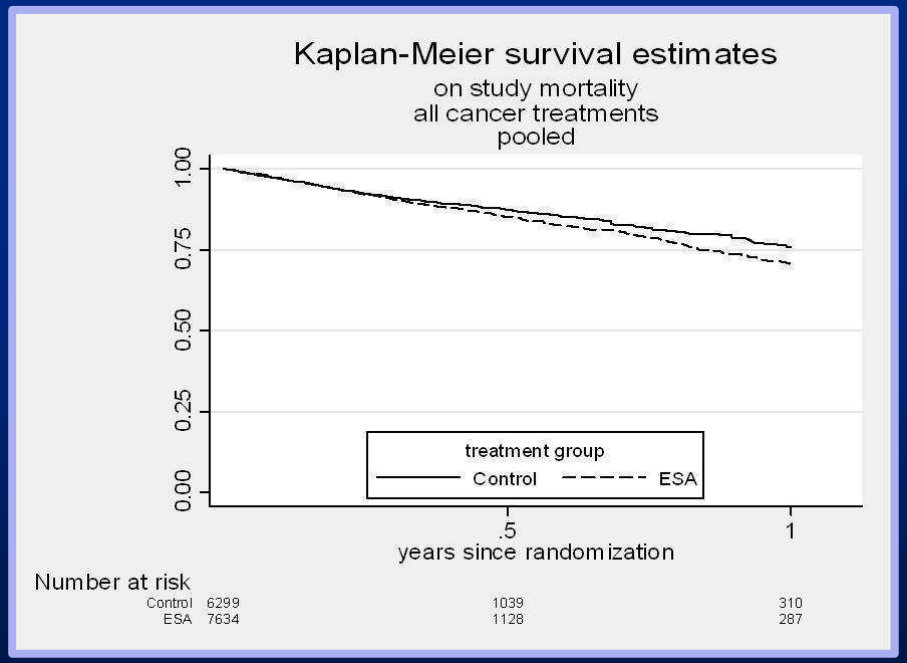


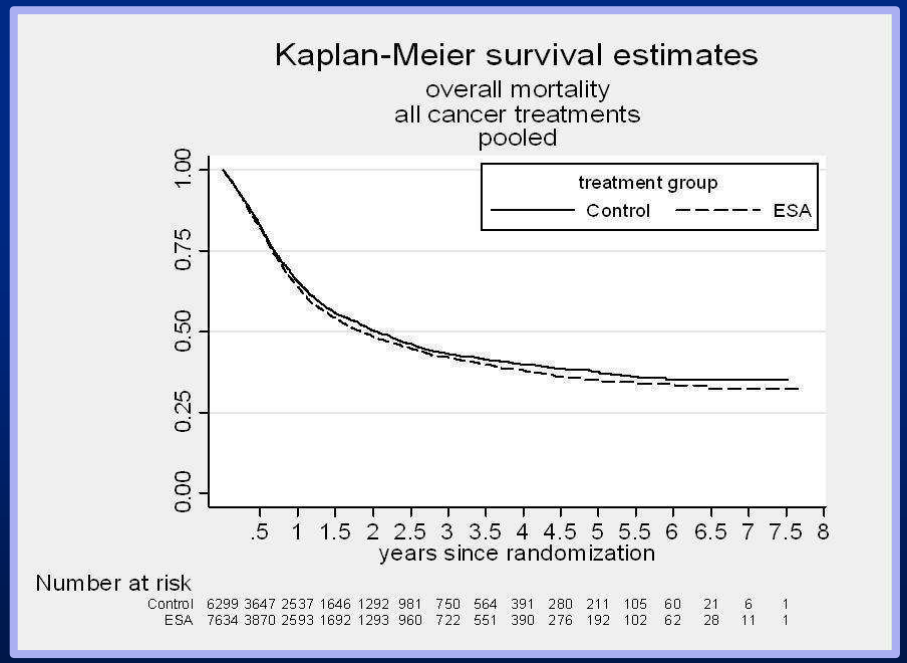
NHS: Normal Hematocrit study; **CHOIR:** Correction of Hemoglobin and Outcomes In Renal insufficiency; **TREAT:** Trial to reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy;

EPO en kanker

Recombinant human erythropoesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials
Erythropoetin or darbepoetin for patients with cancer – meta-analysis based on individual patient data

53 RCT





Bohlius J et al. Lancet 2009; 373: 1532-1542 – Bohlius J et al. Cochrane Database Syst Rev 2009; DOI 10.1002/14651858.CD007303.pub2

EPO en kanker

Recombinant human erythropoesis-stimulating agents and mortality in pati[illegible] cancer: a meta-analysis of randomized trials
Erythropoetin or darbepoetin for patients with cancer – meta-analy[illegible]vidual patient data

53 RCT

- ESA behandeling bij kankerpatiënten d[illegible]tijgen en verslecht de globale overleving

→ recommendation: het [illegible] bij kankerpatiënten: het gestegen risico op dood moet afgewogen [illegible]n voordelen

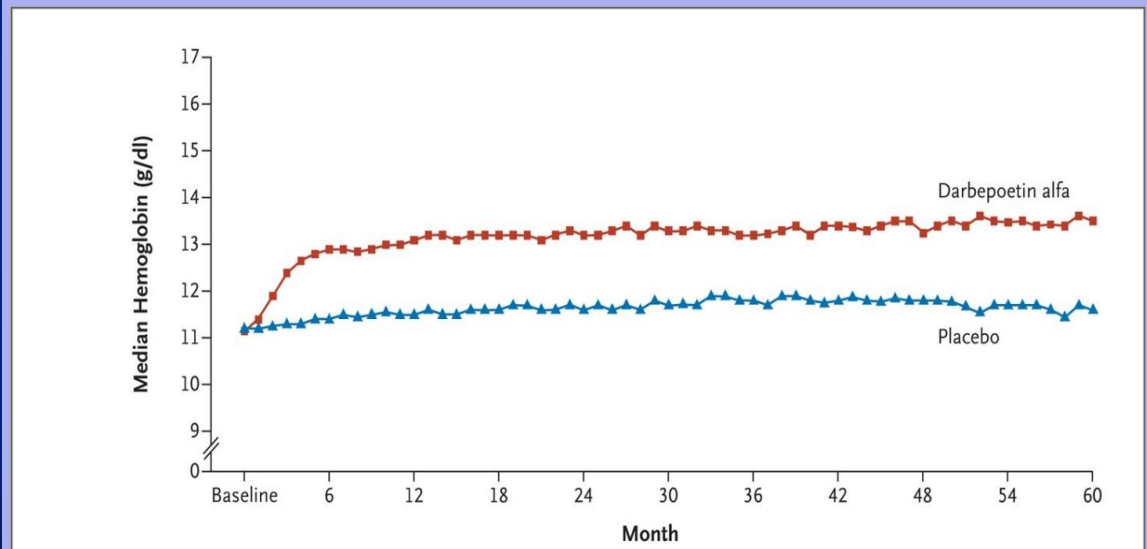
Harm

Bohlius J et al. Lancet 2009; 373: 1532-1542 – Bohlius J et al. Cochrane Database Syst Rev 2009; DOI 10.1002/14651858.CD007303.pub2

EPO en hartfalen

Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure (RED-HF: Reduction of events by darbepoetin alfa in heart failure)

Hb 13,0 g/dL vs PLA



No. at Risk											
Placebo	1140	966	803	676	560	459	377	265	182	140	99
Darbepoetin alfa	1133	959	827	673	569	465	372	289	208	158	115

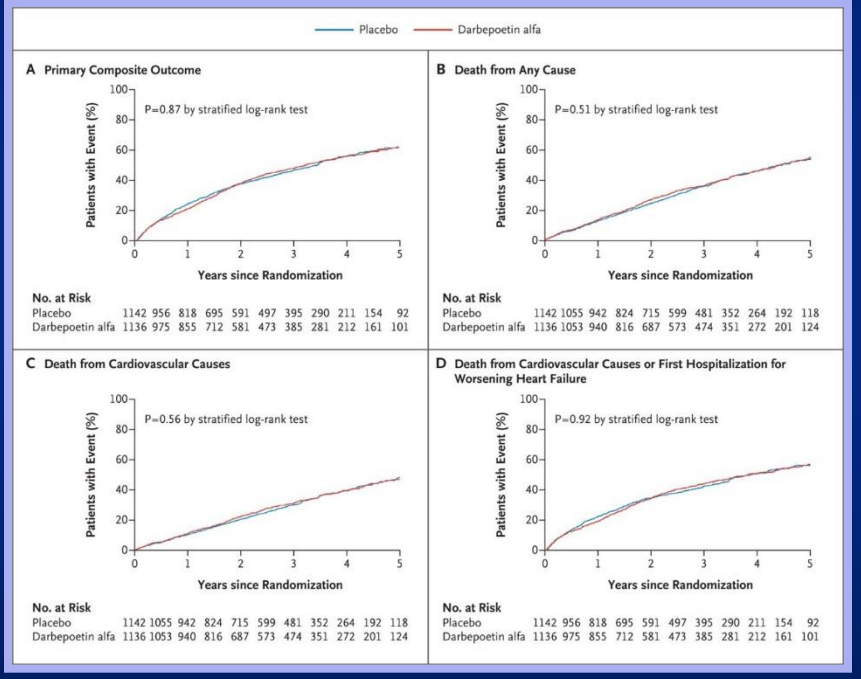
Swedberg K et al. NEJM 2013; 368: 1210-1219

EPO en hartfalen

Hb 13,0 g/dL vs PLA

Table 2. Primary, Secondary, and Other Adjudicated Outcomes.

Outcome	Darbepoetin Alfa (N=1136)	Placebo (N=1142)	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value†
	no. of patients (%)			
Primary composite outcome				
Death from any cause or first hospitalization for worsening heart failure	576 (50.7)	565 (49.5)	1.01 (0.90–1.13)	0.87
Death from any cause	474 (41.7)	458 (40.1)	1.04 (0.92–1.19)	0.51
First hospitalization for worsening heart failure	314 (27.6)	311 (27.2)	0.99 (0.85–1.16)	0.92
Secondary composite outcome				
Death from cardiovascular causes or first hospitalization for worsening heart failure	513 (45.2)	506 (44.3)	1.01 (0.89–1.14)	0.92
Death from cardiovascular causes	388 (34.2)	376 (32.9)	1.04 (0.91–1.20)	0.56
Other adjudicated outcomes				
Death from any cause or first nonfatal cardiovascular event‡	607 (53.4)	589 (51.6)	1.04 (0.93–1.17)	0.49
Fatal or nonfatal myocardial infarction§	64 (5.6)	74 (6.5)	0.84 (0.60–1.18)	0.32
Unstable angina	18 (1.6)	12 (1.1)	1.49 (0.72–3.09)	0.28
Fatal or nonfatal stroke¶	42 (3.7)	31 (2.7)	1.33 (0.83–2.12)	0.23
Heart failure during ongoing hospitalization	25 (2.2)	22 (1.9)	1.08 (0.61–1.93)	0.78
Deep venous thrombosis	10 (0.9)	10 (0.9)	1.01 (0.42–2.43)	0.98
Fatal or nonfatal pulmonary embolism‖	6 (0.5)	2 (0.2)	3.20 (0.64–15.90)	0.13
Resuscitation after cardiac arrest	12 (1.1)	15 (1.3)	0.77 (0.36–1.65)	0.50



Swedberg K et al. NEJM 2013; 368: 1210-1219

EPO en hartfalen

Hb 13,0 g/dL vs PLA

Table 3. Adverse Events of Interest.*

Adverse Event	Darbepoetin Alfa (N=1133)	Placebo (N=1140)	Risk Difference (95% CI)†	P Value‡
	no. of patients (%)		*percentage points*	
Any event of interest	660 (58.3)	662 (58.1)	0.2 (−3.9 to 4.2)	0.93
Cardiac failure	438 (38.7)	459 (40.3)	−1.6 (−5.6 to 2.4)	0.43
Ischemic heart disease	155 (13.7)	164 (14.4)	−0.7 (−3.6 to 2.2)	0.63
Cerebrovascular disorder				
Any	61 (5.4)	45 (3.9)	1.4 (−0.3 to 3.2)	0.10
Hemorrhagic	39 (3.4)	30 (2.6)	0.8 (−0.6 to 2.2)	0.26
Ischemic	51 (4.5)	32 (2.8)	1.7 (0.2 to 3.2)	0.03
Embolic and thrombotic events				
Any	153 (13.5)	114 (10.0)	3.5 (0.9 to 6.1)	0.009
Arterial§	87 (7.7)	73 (6.4)	1.3 (−0.8 to 3.4)	0.24
Venous¶	29 (2.6)	20 (1.8)	0.8 (−0.4 to 2.0)	0.19
Vessel type unspecified and mixed arterial and venous‖	51 (4.5)	27 (2.4)	2.1 (0.6 to 3.6)	0.005
Hemodialysis-related vascular access thrombosis	1 (0.1)	0	0.1 (−0.1 to 0.3)	0.50
Hypertension	81 (7.1)	69 (6.1)	1.1 (−0.9 to 3.1)	0.29
Cancer	69 (6.1)	68 (6.0)	0.1 (−1.8 to 2.1)	0.90
Convulsions	4 (0.4)	5 (0.4)	−0.1 (−0.6 to 0.4)	1.00
Hypersensitivity reactions	99 (8.7)	96 (8.4)	0.3 (−2.0 to 2.6)	0.79
Antibody-mediated pure red-cell aplasia	0	0	NA	NA

Swedberg K et al. NEJM 2013; 368: 1210-1219

EPO en hartfalen

Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure (RED-HF: [illegible] of events by darbepoetin alfa in heart failure)

darbepoetin-geinduceerd Hb 13,0 g/dL vs PLA bij hartf[illegible]

- geen beterschap in klinische uitkomsten
  - dood of hospitalisatie
- significante stijging van tromboe[illegible]ts
  - meer fatale en niet-fatal[illegible]

→ recommendati[illegible] van darbepoetin bij systolisch hartfalen en anemie

No benefit + harm

Swedberg K et al. NEJM 2013; 368: 1210-1219

EPO en immunogeniciteit

The mystery of PRCA

- ‘rapid onset’ EPO-refractaire anemie (‘pure red cell aplasia’)
- gemiddeld 9 maand na start EPO therapie (2-90 m)
- aantallen
  - < 1998 3
  - 1998-2004 ± 250
- nooit bij kankerpatiënten behandeld met EPO
- SC toediening
- epoetin α (Ortho-Biotech - Eprex/ Erypo - niet in USA)
- anti-EPO Ab tegen conformationeel epitoop

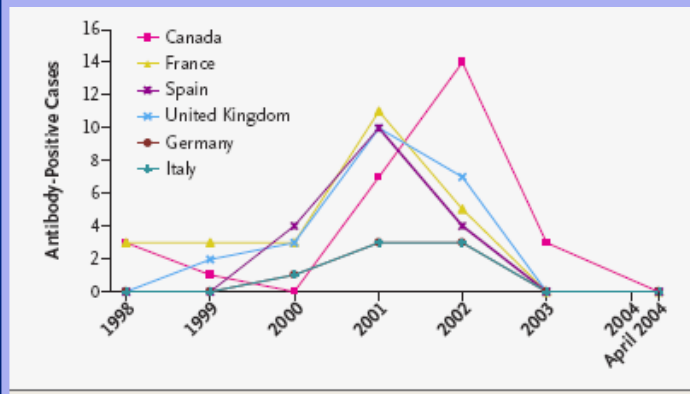


Figure 1. Cases of Antibody-Positive, Eprex-Associated Pure Red-Cell Aplasia Identified in the Database of the Adverse Event Reporting System of the Food and Drug Administration between January 1998 and April 2004.

In Germany and Italy there were the same number of case reports within each year.

EPO en immunogeniciteit

- natuurlijk verloop van ESA-geassocieerde PRCA
  - anti-EPO Ab dalen traag na stop EPO
  - geen herstel anemie zolang anti-EPO Ab detecteerbaar

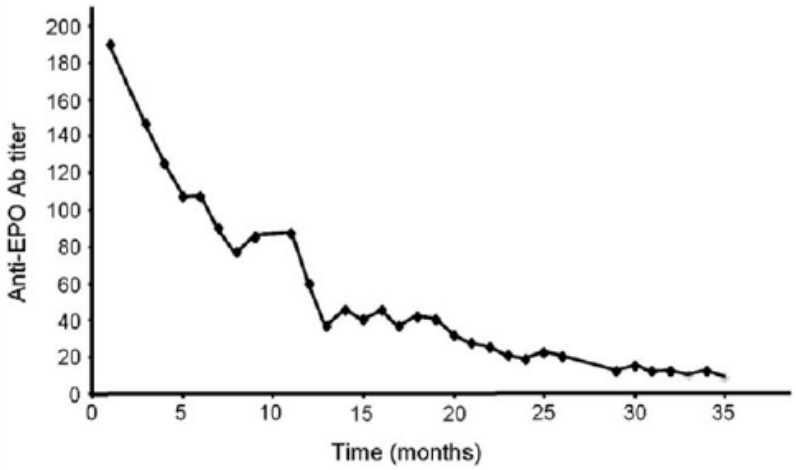


Fig. 1. Protracted waning of anti-EPO Ab titres in a patient with Ab-mediated PRCA. Month 0 corresponds to the occurrence of PRCA.

EPO en immunogeniciteit

behandeling	hematologisch herstel (%)	
geen	2	
immuunsuppressie	52	
CYC + CS		87
CyA		67
CS		56
IVIG		11
nierTx	95	
reticulocytose 1 dag na Tx		

EPO na R/ bij 34 patiënten: 56% herwonnen epoetin gevoeligheid

EPO en immunogeniciteit

- PRCA → zijn protein drugs veilig?
  - ernstige complicatie van een ‘veilig’ product, gelukkig zeer zeldzaam
  - laattijdig na toediening / algemeen gebruik vastgesteld
  - immunogeniciteit niet voorspelbaar
  - oorzaak niet bewezen (/ bewijsbaar ?)
    - ~ complexiteit (productie, zuivering, formulering) van protein drugs ?
    - productie Puerto Rico
    - kleine verandering formulering
    - geografische verschillen ~ verschillen in bewaren ‘cold chain’

biosimilars

biopharmaceuticals: een succes → biosimilars

Top-Selling Biopharmaceuticals Approved before 1993.*

Drug	Indication	Approval Date	2003 Sales $ (millions)
Humulin (human insulin)	Diabetes	October 1982	1,060
Intron A (interferon alfa-2b)	Cancer, infection	June 1986	1,851
Humatrope (somatropin)	Growth failure	March 1987	371
Infanrix (diphtheria–tetanus–pertussis vaccine)	Immunization against diphtheria, pertussis, and tetanus	March 1987	551
Epogen (epoetin alfa)	Anemia	June 1989	2,435
Engerix-B (hepatitis B vaccine)	Immunization against hepatitis B	August 1989	684
Botox (botulinum toxin type A)	Cervical dystonia	December 1989	564
Epogin (epoetin beta)	Anemia	April 1990	551
Procrit (epoetin alfa)	Anemia	December 1990	3,984
Neupogen (filgrastim)	Neutropenia	January 1991	1,267
Cerezyme (imiglucerase)	Gaucher's disease	April 1991	739
NovoSeven (recombinant factor VII)	Hemophilia	April 1992	589

* The patents on these products expire after 20 years; most patents are applied for during the drug-development stage. Data are from *MedAdNews*, "Top 200 World's Best Selling Medicines" (2004;23(5):60-4).

Table 1. Expiration of biologics in the USA and European Union (EU) [27]

Pioneer company	Product	Indication(s)	US patent/market exclusivity expires	EU patent/market exclusivity expires
Genentech	Nutropin™ (somatropin)	Growth disorders	Expired	Expired
Abbott	Abbokinase™ (eudurase urokinase)	Ischaemic events	Expired	Expired
Eli Lilly	Humulin™ (recombinant insulin)	Diabetes	Expired	Expired
Genzyme	Ceredase™ (alglucerase); Cerezyme™ (imiglucerase)	Gaucher disease	Expired	Expired
AstraZeneca	Streptase™ (streptokinase)	Ischaemic events	Expired	Expired
Biogen/Roche	Intron A™ (IFN-α-2b)	Hepatitis B and C	Expired	Expired (France), 2007 (Italy)
Serono	Serostim™ (somatropin)	AIDS wasting	Expired	NA
Eli Lilly	Humatrope™ (somatropin)	Growth disorders	Expired	NA
Amgen	Epogen™, Procrit™, Eprex™ (erythropoietin)	Aneamia	2013	2004
Roche	NeoRecormon™ (erythropoietin)	Aneamia	NA	2005
Genentech	TNKase™ (tenecteplase, TNK-tPA)	Acute myocardial infarction	2005	2005
InterMune	Actimmune™ (IFN-γ-Ib)	Chronic granulomatous disease (CGD), malignant osteopetrosis	2005, 2006, 2012	Expired, 2004
Genentech	Activase™, Alteplase™ (tPA)	Acute myocardial infarction	2005, 2010	2005
Chiron	Proleukin™ (IL-2)	HIV	2006, 2012	2005
Amgen	Neupogen™ (filgrastim G-CSF)	Anaemia, leukaemia, neutropenia	2015	2006

biosimilars

= geneesmiddel dat gelijkaardig is aan een biologisch geneesmiddel dat reeds goedgekeurd is ('biological reference medicine')

- actieve substantie gelijkaardig (maar niet identisch) (≠ generieken)
- ± zelfde dosis om dezelfde ziekte te behandelen
- toelating tot markt na goedkeuring door overheid (EMA) na evaluatie van efficiëntie, veiligheid en kwaliteit/consistentie

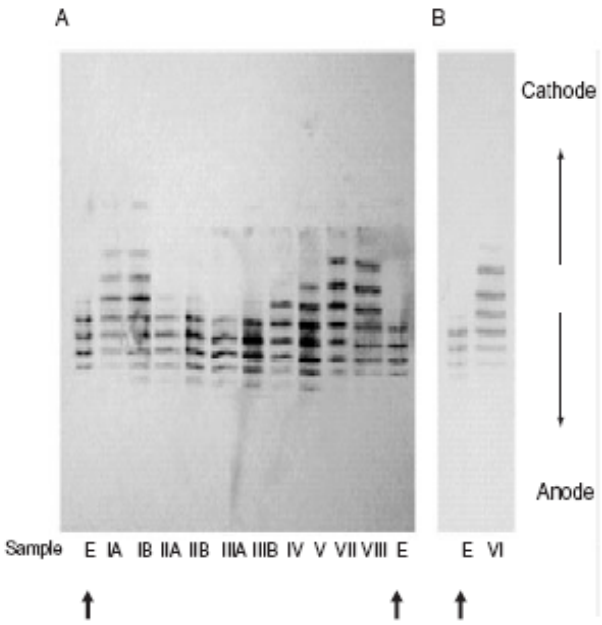
maar immunogeniciteit heel moeilijk te voorspellen, zo niet onmogelijk

- zelfs bij zelfde gensekwentie met dezelfde vector / gastheer cellijn / cultuuromstandigheden / zuiveringsmethodes
- alle beschikbare analytische methodes beperkt voorspellend
  - zelfs geen goede diermodellen ('relatieve immunogeniciteit')
    - immuuntolerante transgene muis ? → validatie nodig

biosimilars

biologicals: ‘the process is the product’

Epoetin alfa products			
Sample	Expiration date	Concentration (IU/mL)	Country
IA	April 2004	2000	Korea
IB	April 2004	4000	Korea
IIA	August 2003	2000	Korea
IIB	Nov 2003	10000	Korea
IIIA	January 2004	2000	Korea
IIIB	January 2004	10000	Korea
IV	April 2004	2000	Argentina
V	July 2003	10000	Argentina
VI	March 2004	4000	India
VII	July 2004	10000	China
VIII	August 2003	6000	China



Isoelectric focusing/Western Isoform distribution of each sample is shown. Epoetin alfa (E) is the control.
Schellekens H, Combe C. Poster presented at: XLI ERA-EDTA Congress, Lisbon, Portugal, 15–18 May 2004

Fig. 1. Molecular heterogeneity among available epoetin-α products manufactured in Asia, India and South America.

biosimilars

- implicaties voor ESA biosimilars
  - eerste epoetin α biosimilars erkend in augustus 2007 door EMEA
    - binocrit (Sandoz GmbH)
    - epoetin alpha Hexal (Hexal Biotech Forshungs GmbH)
    - abseamed (Medice Arzneimittel Pütter GmbH)

biosimilars

Randomized, Controlled, Double-Blind Multicenter Safety Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Subcutaneous EPO HEXAL vs. ERYPO® in the Treatment of Anemia Associated With Chronic Renal Insufficiency in Predialysis Patients

This study has been suspended. (investigation of adverse events)
First Received: June 17, 2008 Last Updated: June 10, 2009 History of Changes

Sponsored by:	**Novartis**
Information provided by:	Novartis
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00701714

No benefit

SCRIP
WORLD PHARMACEUTICAL NEWS

1. EU wants better monitorin
08 January 2010
Ian Schofield

The European Medicines Ager ining medicines so that any cases of pure red cell aplasia (PRCA) associated with their use can

Acting on a recommendation fro ne EMA's scientific committee (CHMP) will shortly be asking manufacturers of epoetins to include in their product

The move comes after a clinical trial product for anaemia associated with chronic renal insufficiency in dialysis patients was stopped in June last year because of the CA cases.

While the causes of these cases are being gated, the working party says it is important that accurate medication histories are maintained for patients treated with epoetins, and recommends that the trade name or scientific name of the product be logged in the patient file.

Being able to identify and trace specific epoetin products will help in assessing whether PRCA cases and other reported adverse events are related to the quality specifications of a particular product, the working party says.

Its recommendation has been sent to the CHMP with regard to all centrally authorised epoetins, and to France as the EU reference member state for Johnson & Johnson's Eprex (epoetin alfa). Manufacturers will be asked to make the changes via a variation to their marketing authorisations, an EMA spokesperson said.

PRCA, a rare and severe type of anaemia where the red blood cell count is decreased, is due to the development of neutralising anti-erythropoietin antibodies, and usually occurs after some months of treatment with epoetin.

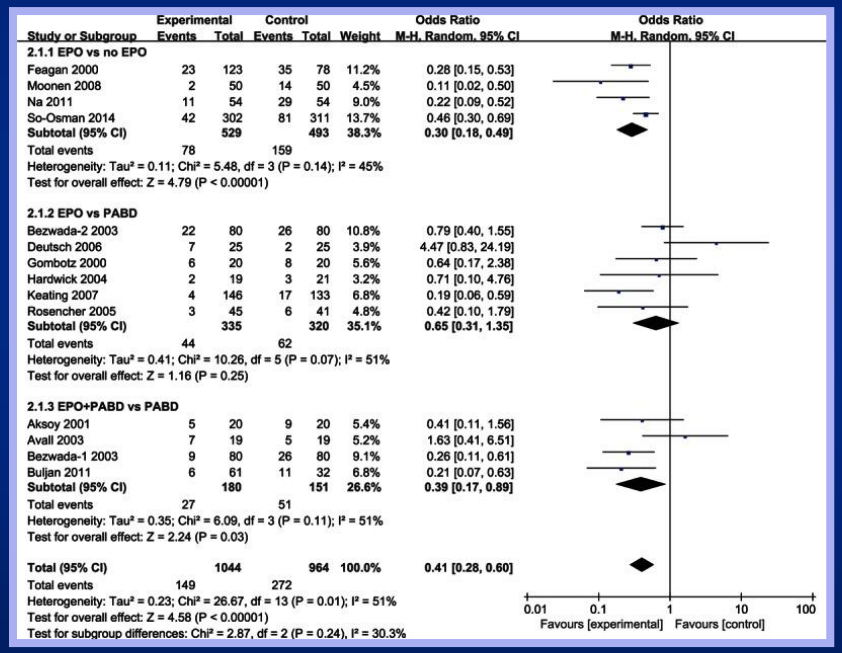
Meldu andoz-Hexal bricht Studie mit EPO-Bio

08.09 Unerwartete Nebenwirkungen haben den Generika-Konzern Sandoz-Hexal dazu gezwungen, eine klinische Studie mit seinem Biosimilar Epoetin-alfa abzubrechen. Das blutbildende Hormon ist bereits in Deutschland zugelassen, wird allerdings ausschließlich intravenös injiziert. Sandoz wollte in einer zusätzlichen klinischen Studie testen, ob sich das gentechnisch hergestellte Medikament auch zur subkutanen Applikation eignet.
Anfang 2009 war es bei einem deutschen Probanden zu einer Fehlfunktion bei der Bildung roter Blutkörperchen gekommen (Retikulozytopenie). Zudem wurden bei ihm – genauso wie bei einem russischen Patienten – neutralisierende Antikörper gegen das blutbildende Hormon nachgewiesen. Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs waren 338 zuvor nicht mit EPO behandelte Patienten in die klinische Studie aufgenommen worden. Damit sollte die Sicherheit der subkutanen Gabe des Medikamentes bei chronischem Nierenversagen belegt werden. Nach Bekanntwerden des zweiten Falls von neutralisierenden Antikörpern wurde die klinische Studie auf Anraten einer Sicherheitskommission des Bundesinstitutes für Arzneimittel (BfArM) abgebrochen. Derzeit wird das Präparat unter den Markennamen Epoetin alfa Hexal (Hexal), Binocrit (Sandoz) sowie Abseamed (Medice Pütter) verkauft (mehr...).
Bei den beiden Patienten handelt es sich um einen 81-jährigen Deutschen, der unter der Therapie eine schwere Blutarmut entwickelte und stationär aufgenommen werden musste. Der zweite Fall in einem russischen Studienzentrum wurde Ende Mai 2009 bekannt. Ein 79 Jahre alter Patient verstarb Ende April 2009 aufgrund seiner kardiovaskulären Vorerkrankung. Zuvor waren wie bei dem Deutschen neutralisierende Antikörper gegen Erythropoietin nachgewiesen worden. Diese richten sich nicht nur gegen das gentechnisch hergestellte Medikament, sondern auch gegen das körpereigene Hormon, so dass die Bildung roter Blutkörperchen zum Stillstand kommen kann. Sandoz-Hexal wird nun ein umfangreiches Nachuntersuchungsprogramm für alle Studienteilnehmer durchführen.

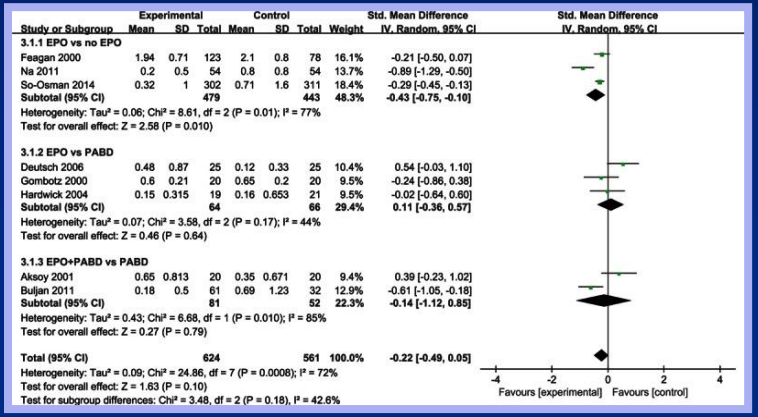
http://www.transkript.de/wirtschaft/wirtschaftsartikel/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=11265&tx_ttnews%5BbackPid%5D=11962&cHash=eff90b97a0

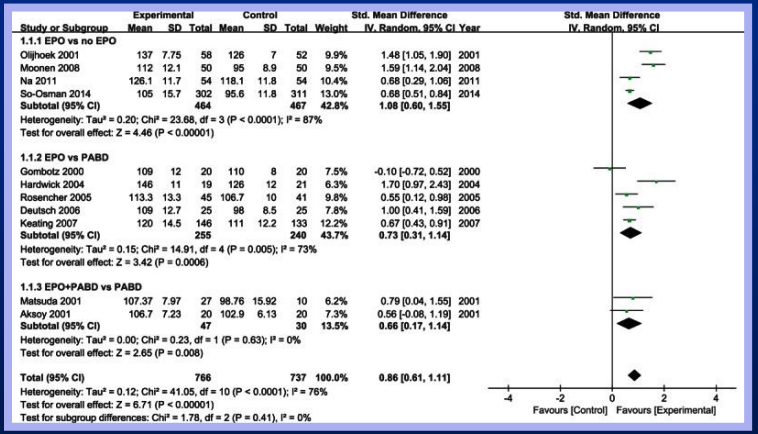
preoperatief gebruik van EPO

The effectiveness and safety of preoperative use of erythropoetin in patients scheduled for total hip or knee replacement - meta-analyse 15 RCT



PABD= preoperatieve autologe bloed donatie





Forest plot van totaal aantal patiënten die een allogene transfusie nodig hadden, totaal volume allogeen bloed getransfundeerd en Hb bij ontslag

Zhai J et al. Medicine 2016; 95: 27 (e4122)

preoperatief gebruik van EPO

The effectiveness and safety of preoperative use of erythropoetin in patients scheduled for total hip or knee replacement

preoperatief gebruik van EPO kan

- de nood voor allogene bloedtransfusie verminderen en
- het Hb na heelkunde verhogen

maar de indicatie, het behandelingsprotocol, de veiligheid en de kostenbaten analyse moeten verder uitgewerkt worden

Zhai J et al. Medicine 2016; 95: 27 (e4122)

EPO in de sport

- hematologie van de duursporter
  - Hb — milde anemie (>13 g/dL man, > 11,5 g/dL vrouw – nl MCV, ferrtine, haptoglobine)
    dilutie pseudoanemie (plasmavolume expansie (170%) > toename RBC-massa)
    lagere viscositeit → beter O_2 toevoer
  - Fe^{2+}, ferritine, serum transferrine receptor: doorgaans zoals in controle populatie
  - Hct — normaal 41-53%
    optimaal voor spiertraining > 50 %
    optimaal voor hersenen: onder de fysiologische waarde
  - serum EPO — basaal: idem als controle populatie owv kort $t_{1/2}$ van EPO
    stijgt meerdere uren na inspanning (*de novo* synthese na hypoperfusie nieren)
  - reticulocyt — % stijgt door grotere turn-over van RBC
    minder Hb, maar meer vervormbaar + meer 2,3 DPG (meer geschikt voor O_2-transport)

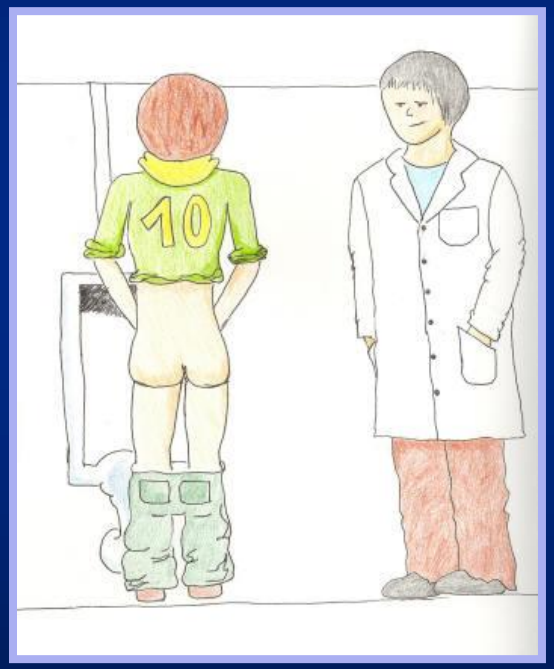
EPO in de sport

- effect van EPO op hematologische parameters
  - Hb + 7-12 %
    vanaf 3 weken na start injecties tot 3 weken na laatste injectie
  - Hct + 6 eenheden
    4 w na stop nog + 3 eenheden
  - serum EPO x 3 (↔ grote hoogte: + 59 %)
    na 1 w stop: lager dan beginwaardes; terug normaal na 4 w
  - RetHct aantal reticulocyten x MCV van reticulocyt
    x 2 na 1 w
  - ferritine ↓ 40-70%

  ⇒ VO_{2max} maximale zuurstofopname → bepaalt (aërobe) uithoudingsvermogen
    + 6,5-9 % (↔ grote hoogte: + 1,5 %)
    tot 3 w na rhEPO toedieningen

EPO in de sport

- opsporen van rhEPO gebruik

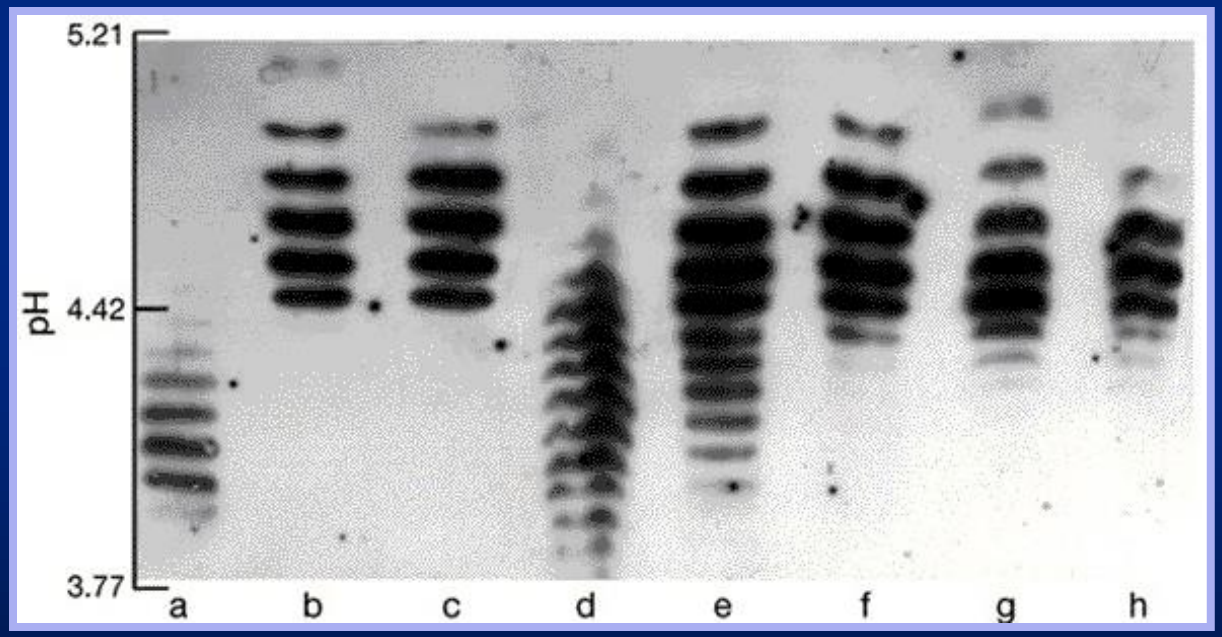


EPO in de sport

- opsporen van rhEPO gebruik
  - indirecte methodes
    - gezondheidstest: Hct < 50% man (≈ Hb 17 g/dL) - < 47 % vrouw – cave: infuzen
    - % macrocytaire hypochrome RBC: < 0.6 % - veel vals negatieven
    - sTfR/fr (S transferrinereceptoren/S ferritine): < 403 – niet beïnvloed door hydratatie, cave: ijzersupplementen
    - wiskundige modellen van versnelde erythropoiese (sinds OS Sydney 2000)
      - tijdens gebruik of ON-model = 3.721 Hct + 30.45 RetHct + 0.1871 $\log_e$(Epo) + 0.1267 $\log_e$(sTfr) + 0.115 $\log_e$(%macro+0.1)
      - na gebruik of OFF-model = 6.149 Hct – 92.87 RetHct – 0.1463 $\log_e$(Epo)
  - directe methodes
    - electroforese bloed (48u) of urine (24u) (rhEPO minder negatief geladen)
    - RIA (4-7 d)
    - iso-electrische focussing (gel-electroforese) urine (microheterogeniciteit)
      - specifiek en sensitief < 4 d: 99.99%; d 4 – 7: 50%
      - ± 500 Euro – 36 u – arbeidsintensief – gespecialiseerd lab

EPO in de sport

- opsporen van rhEPO gebruik: iso-electrische focussing urine
  - iso-electrisch patroon van endogeen EPO: 10 banden met pH 3,92 - 4,22
  - iso-electrisch patroon van rhEPO: 5 banden met pH 4,42 – 5,11



a. natuurlijk erytropoiëtine, b./c. recombinant epo, d. normale urine,
e./f. urine van patiënten die recombinant epo gebruikten, en
g./h. urine van wielrenners uit de Tour de France 1998.
F. Lasne en J. de Ceaurriz

EPO in de sport

False-positive detection of recombinant human erythropoetin in urine following strenuous physical exercise

Monique Beullens, Joris R. Delanghe, and Mathieu Bollen

From the Division of Biochemistry, Department of Molecular Cell Biology, Faculty of Medicine, Catholic University of Leuven, Belgium; and the Department of Clinical Chemistry, University Hospital, Ghent, Belgium.

Erythropoietin (Epo) is a glycoprotein hormone that promotes the production of red blood cells. Recombinant human Epo (rhEpo) is illicitly used to improve performance in endurance sports. Doping in sports is discouraged by the screening of athletes for rhEPO in urine. The adopted test is based on a combination of **isoelectric focusing and double immunoblotting**, and distinguishes between endogenous and recombinant human Epo. We show here that this widely used test can occasionally lead to the false-positive detection of rhEpo (epoetin-) in postexercise, protein-rich urine, probably because the adopted monoclonal anti-Epo antibodies are not monospecific.

Blood 2006, 107: 4711-4713

EPO: sterktes en zwaktes

EPO = 'veilig'

- $t_{1/2}$: IV gezond 4 u – uremie 5 u – kind 6 u (aranesp® 21 u)
  SC ± 24 u (aranesp® 49 u)
- geen accumulatie: $[EPO]_{plasma}$ 24u na 1° = 24 u na laatste injectie
- metabolisatie: beenmerg en lever; 3-10 % onveranderd in urine

- 'geen' nevenwerkingen
  - hypertensie
  - tromboembolische/vasculaire accidenten: Hct - η - BlPl
  - erythroblastopenie (PRCA)
  - 'niet' cancerogeen/mutageen; geen chronische toxiciteit

EPO: sterktes en zwaktes

sterktes

- revolutie in de behandeling van anemie bij CKD – elimineerde ijzer-overbelasting syndroom en multiple transfusies (allosensitisatie en infectie)
- gemak van 1 tot 3 injecties per week voor HD patiënten
- QoL voordelen voor behandeling van ernstige anemie
- *preoperatief: verminderen transfusienood voor THP/TKP*
- *opdrijven duursport-prestaties*

zwaktes

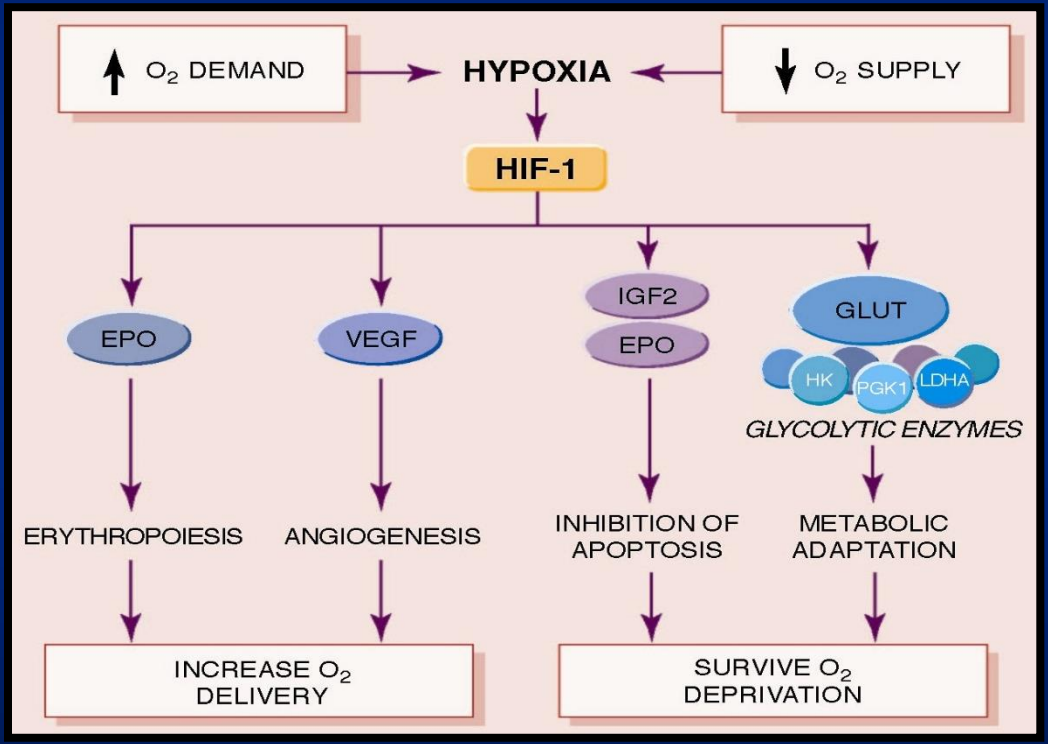
- gestegen mortaliteit en CV complicaties
- gestegen kanker-gerelateerde dood

  Black Box Warnings: CV risk and neoplasm (progression/mortality)
- risico op hypertensie

  [40% hebben nood aan vroege start/intensifiëring van antihypertensiva of 31% rapporteren AE van hypertensive (pooled data)]
- risico op thromboveneuze embolen
- significant aantal "rhEPO hyporesponders"

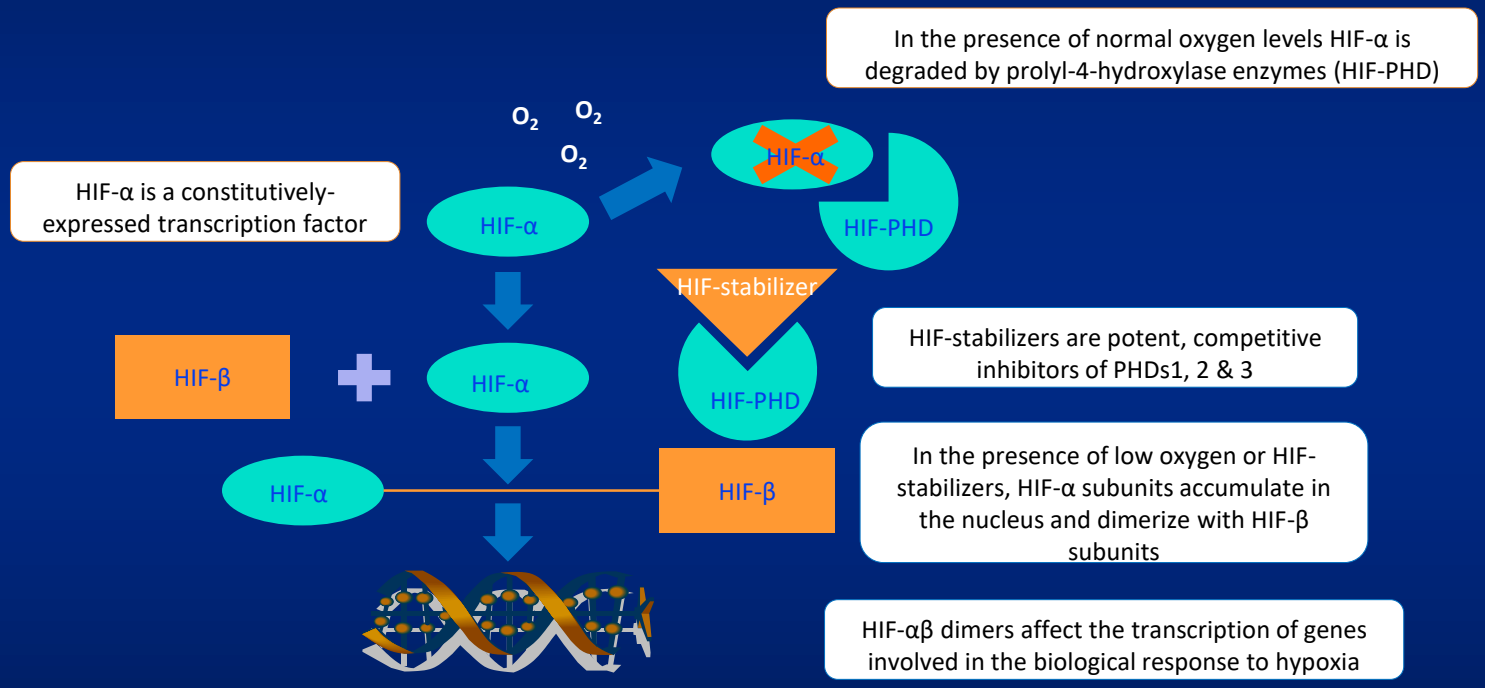
  (~5-20%)
- geen voordeel op progressie van CKD
- immunogeniciteit
- stockage en stabiliteit (~4°C)
- SC toediening voor PD patiënten

HIF-stabilisatoren



roxadustat
vadadustat
daprodustat
desidustat
molidustat

HIF-stabilisatoren



HIF: Hypoxia-inducible factor
PHDs: Prolyl-4-hydroxylases Domains

HIF-stabilisatoren

effect van PH Inhibitie	potentieel voordeel	potentieel nadeel
EPO productie	• verhogen Hb (anemie behandelen)	• thrombose en CV events bevorderen
VEGF productie	• angiogenese in ischemische weefsels bevorderen • verminderen retinopathie	• tumor angiogenese bevorderen • verergeren retinopathie/ maculair oedeem
hepcidine ↓	• ijzer mobilizeren	• ↑ ijzer beschikbaarheid voor pathogenen
pulmonaaldruk	• geen analogie met Chuvash polycythemie	• mogelijks toename van pulmonaire hypertensie
rheumatoide arthritis	• geen pathologische expansie van synovium bij RA	• mogelijks toename van RA symptomen

HIF-stabilisatoren

Op te lossen vragen …

- bestaat er een po medicatie die goed verdragen wordt en efficient is om anemie bij CKD te behandelen?
  - met een simpel dosis algoritme dat SC toediening bij ND en PD patiënten vermijdt?
  - met lage EPO blootstelling geassocieerd aan minder CV events?
- HIF stabilisatoren
  - verbeteren ijzerbeschikbaarheid voor erythropoiese, met reductive van nood aan ijzersuppletie?
  - behandelen van rhEPO hyporesponders?
  - behandelen van anemie zonder EPO-geïnduceerde hypertensie?
  - CKD progressie afremt?
  - QoL meer verbetert dan de standard of care?

richtlijnen - KDIGO

ESA opstarten

1. bekijk alle corrigeerbare oorzaken van anemie (inclusief ijzerdeficiëntie en inflammatie) voor de start van ESA therapie *(not graded)*
2. bij start en onderhoud van ESA therapie, wordt aangeraden de potentiële voordelen (reductie van bloedtransfusies en anemie-gerelateerde symptomen) af te wegen tov de risico's op nadelen bij de individuele patiënt (e.g. CVA, verlies vasculair access, hypertensie) *(1B)*
3. gebruik ESA heel voorzichtig (of niet) bij CKD patiënten met actieve maligniteit (vooral als genezing wordt beoogd) *(1B)*, geschiedenis van CVA *(1B)* of geschiedenis van maligniteit *(2C)*
4. CKD ND patient met Hb
    a. ≥ 10.0 g/dL: geen ESA starten *(2D)*
    b. < 10.0 g/dL: al dan niet ESA - individueel ifv snelheid Hb-daling, antwoord op ijzer therapie, risico op bloedtransfusie, risico's van ESA therapie en symptomen van anemie *(2C)*
5. CKD 5D: ESA therapie om Hb < 9.0 g/dl te vermijden - start zo Hb 9.0-10.0 g/dL is
6. individualiseren van therapie is redelijk, gezien bepaalde patiënten een betere QoL hebben bij hoger Hb en ESA kan gestart worden boven 10.0 gd/l *(not graded)*

richtlijnen - KDIGO

ESA onderhoudstherapie

1. suggestie om geen ESA therapie te gebruiken om Hb > 11.5 g/dL te behouden *(2C)*
2. individualisatie gezien bepaalde patiënten beter QoL hebben bij Hb > 11.5 g/dL *(not graded)*
3. aangeraden om ESA niet te gebruiken om Hb > 13.0 te bekomen (1A)

ESA dosage

1. intiële dosis op basis va Hb, gewicht en kliniek *(1D)*
2. dosisaanpassing op basis van Hb, snelheid van Hb stijging, ESA dosis en kliniek *(1B)*
3. aangeraden om ESA dosis te reduceren ipv stoppen om Hb te reduceren indien nodig *(2C)*
4. re-evalueer ESA dosis zo *(not graded)*:
    a. ESA-gerelateerde nevenwerking
    b. acute of progressieve ziekte die ESA hyporespons kan veroorzaken

richtlijnen - KDIGO

ESA toediening

1. CKD 5HD, hemofiltratie, hemodiafiltratie: ESA IV of SC *(2C)*
2. CKD ND en CKD 5PD: ESA SC *(2C)*
3. frekwentie ifv CKD stadium, behandeling, efficiëntie, tolerantie en voorkeur van patient en type ESA *(2C)*

type ESA

1. keuze ifv pharmacodynamica, veiligheid, klinische uitkomst, kost en beschikbaarheid *(1D)*
2. enkel ESA's goedgekeurd door onafhankelijke regulatoire instantie; specifiek voor 'copy' versies: enkel echte biosimilairen kunnen worden gebruikt *(2D)*

richtlijnen - KDIGO

frekwentie van monitoring

1. initiatie-fase van ESA: meet Hb minstens maandelijks *(not graded)*
2. onderhouds-fase van ESA
    a. CKD ND: meet Hb Hb minstens driemaandelijks *(not graded)*
    b. CKD 5D: meet Hb Hb minstens maandelijks *(not graded)*

richtlijnen - KDIGO

ESA hyporespons (initieel)

1. geen Hb stijging na 1 maand adekwaat G-gedoseerde ESA therapie *(not graded)*
2. vermijd ESA dose escalatie boven dubbele initiële ESA dosis *(2D)*

ESA hyporespons (later)

1. nood aan 2x dosisverhoging tot 50% na episode van stabiele ESA dosis voor stabile Hb *(not graded)*
2. vermijd ESA dose escalatie boven dubbele ESA dosis met stabile Hb *(2D)*

behandeling van hyporesponders

1. evalueer en behandel voor specifieke oorzaken van slecht antwoord op ESA *(not graded)*
2. individualiseer behandeling ifv risico's en voordelen van *(2D)*:
    a. Hb daling
    b. verderzetten ESA
    c. bloedtransfusie

richtlijnen - KDIGO

evaluatie PRCA

1. zo patient onder ESA > 8 weken *(not graded)*:
    a. snelle daling Hb (0.5 – 1.0 g/dL/week of nood aan 1-2 transfusies/week en
    b. normale BlPl en WBC en
    c. absolute ritculocytose < 10.000/µL
2. stop ESA bij PRCA
3. gebruik peginesatide om PRCA te behandelen (peptide-gebaseerd erythropoietin-receptor agonist – geen IS nodig)

adjuvante therapie

1. gebruik geen androgen als adjuvante ESA therapie *(1B)*
2. gebruik geen vitamin C, vitamin D, vitamin E, foliumzuur, L-carnitine en pentoxyfylline als adjuvans voor ESA therapie *(2D)*

EPO

- inleiding
  - de nierpatiënt dankt en looft om zoveel comfort, keuze en aandacht
- richtlijnen en richtlijnen en richtlijnen en richtlijnen … : van euforie naar realisme
  - de pharmaindustrie bestudeert en slikt bittere ‘pillen’
  - de nefroloog ploegt en ploetert voort tegen beter weten in
  - de oncoloog kijkt verweesd naar promotie van groei
  - de cardioloog baalt want faalt
  - de anesthesist pikt een graantje mee
  - de duursporter bloedt, zweet en traant
- kapers op de kust: kroniek van een aangekondigde dood ?
  - ijzer
  - biosimilars
  - HIF-stabilizers