

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

**Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica**

Servizio 7 – Farmaceutica

Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza

## **Uso di epoetine in Sicilia: analisi di farmacoutilizzazione e farmacovigilanza**

Il presente report è stato realizzato da:

Alessandro Oteri

Daniela Cristina Vitale

Claudia Minore

Pasquale Cananzi

**Centro Regionale di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza**

**Servizio 7 Farmaceutica – Assessorato della Salute della Regione Sicilia**

Paola Cutroneo

**Centro referente per la segnalazione spontanea**

**A.O.U.P. "G. Martino" di Messina**

## Prefazione

Le stringenti disposizioni in tema di sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), introdotte negli ultimi anni dal Ministero della Salute, hanno imposto la necessità di adeguare la produzione di salute alle nuove linee di indirizzo stabilite, garantendo al contempo il mantenimento dei Livelli Essenziali di Assistenza.

In ambito farmaceutico, uno degli interventi previsti dal Piano Operativo di Consolidamento e Sviluppo (POCS) 2013-2015 riguarda l'implementazione di misure volte a promuovere l'uso di farmaci biosimilari nella regione Sicilia. A tal proposito, l'Assessorato Regionale della Salute ha recentemente emanato un Decreto Assessoriale (DA n. 540/14) allo scopo di regolamentare l'uso di farmaci originatori o biosimilari a minor costo-terapia nei pazienti *naïve* (soggetti mai trattati con tali farmaci o esposti a nuova terapia dopo adeguato periodo di *washout*), stimando il raggiungimento di una percentuale complessiva di tali medicinali pari al 7% nel 2013, 11% nel 2014 e 16% nel 2015. L'impiego di farmaci biosimilari consente infatti di mantenere inalterata la qualità delle prestazioni farmaceutiche offerte, generando contemporaneamente un risparmio per il SSN.

Il presente report, realizzato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza, si propone quale valido strumento per valutare il consumo di epoetine sul territorio regionale verificando l'efficacia del DA n. 540/14 e analizzare, al contempo, gli aspetti relativi alla sicurezza di tali farmaci, attraverso la valutazione delle reazioni avverse identificate sul territorio regionale ed inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

L'analisi dei consumi a livello regionale e nelle singole ASP rappresenta uno strumento a supporto dei processi decisionali e strategici di questo Assessorato, consentendo, ove necessario, l'ulteriore implementazione di azioni atte a favorire l'appropriatezza d'uso di tale classe di farmaci.

*Il Dirigente Generale  
Dott. Salvatore Sammartano*

## Sommario

Introduzione.....	1
Metodologia.....	4
Risultati .....	4
Farmacoutilizzazione.....	4
Farmacovigilanza.....	8
Commento .....	9
Bibliografia .....	11
Appendice 1. Provvedimenti regolatori e aspetti di sicurezza relativi alle epoetine .....	12
Appendice 2. Piano terapeutico regionale per la prescrizione di epoetine .....	13

## Introduzione

Con il Decreto Assessoriale n. 540/14, pubblicato nel mese di aprile, l'Assessorato Regionale della Salute ha voluto promuovere l'uso di farmaci originatori o biosimilari a minor costo-terapia nei pazienti *naive*, ovvero soggetti mai trattati con tali farmaci o esposti a nuova terapia dopo adeguato periodo di *washout* **(1)**. Tra i farmaci inclusi nel suddetto provvedimento vi sono le epoetine, farmaci autorizzati in Italia per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) o anemia indotta da chemioterapia (tabella 1), il cui impatto sulle economie dei sistemi sanitari risulta particolarmente gravoso a causa degli elevati costi di produzione. La recente perdita della copertura brevettuale dell'epoetina alfa originatore (Eprex) ha permesso la commercializzazione di farmaci biosimilari, simili per qualità, efficacia e sicurezza al prodotto biologico di riferimento ma con costi inferiori di circa il 20-30% **(2)**. Il rapporto OSMED relativo all'anno 2013 evidenzia come, in Italia, la spesa di epoetine sia diminuita del 16,6% rispetto all'anno precedente. Per contro, la percentuale di pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia (*naive*) con epoetina alfa biosimilare è risultata pari al 41,0%, con un *trend* in aumento rispetto agli anni precedenti **(3)**. Si evidenzia, inoltre, una spiccata variabilità nell'utilizzo tra le aree geografiche con la maggior percentuale di impiego nelle regioni del Sud (Nord 42,7%; Centro 34,0%; Sud 43,4%). In Sicilia nel 2013 sono state dispensate 557.783 confezioni di epoetine per una spesa complessiva di circa 28 milioni di euro. La percentuale di biosimilari è risultata pari al 9,9%. Uno studio, condotto nel 2010 presso l'Azienda Sanitaria Provinciale (ASP) di Messina, ha mostrato un ampio uso di epoetine, con un impiego particolarmente basso di biosimilari sia nei pazienti *naive* che in continuità terapeutica **(4)**. Lo studio ha inoltre evidenziato come lo *switch* tra diversi farmaci originatori e tra biosimilari verso originatori fosse molto frequente (21,8% degli utilizzatori), mentre lo *switch* inverso (da farmaci di riferimento verso biosimilari) è risultato molto raro.

Sulla base di tali premesse, l'obiettivo principale del presente report consiste nell'analisi del consumo di epoetine in Sicilia nel primo semestre 2014 rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente e nella valutazione dell'impatto che il DA n. 540/14 ha determinato nei confronti dei consumi e della spesa relativi a tale classe di farmaci in Sicilia.

È stata inoltre effettuata un'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) da epoetine inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel primo semestre 2014 allo scopo di verificare il profilo di sicurezza delle varie specialità medicinali.

**Tabella 1. Epoetine autorizzate in Italia**

Principio attivo	Nome commerciale	ATC	Indicazioni d'uso
Epoetina alfa originator	Eporex	B03XA01	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale;</li> <li>– Trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi;</li> <li>– Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia).</li> </ul>
Eritropoietina alfa biosimilare	Binocrit	B03XA01	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale;</li> <li>– Trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi;</li> <li>– Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia).</li> </ul>
Eritropoietina zeta biosimilare	Retacrit	B03XA01	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale;</li> <li>– Trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi;</li> <li>– Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia).</li> </ul>
Eritropoietina alfa biosimilare	Abseamed	B03XA01	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici;</li> <li>– Prevenzione dell'anemia dei neonati prematuri con ridotto peso alla nascita e con un periodo di gestazione inferiore a 34 settimane;</li> <li>– Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumore non mieloide sottoposti a chemioterapia;</li> <li>– Incremento della quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Il suo uso in questa indicazione deve essere valutato in rapporto all'aumentato rischio di eventi tromboembolici.</li> </ul>

Principio attivo	Nome commerciale	ATC	Indicazioni d'uso
Epoetina beta	Neorecormon	B03XA01	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici;</li> <li>– Prevenzione dell'anemia dei neonati prematuri con ridotto peso alla nascita e con un periodo di gestazione inferiore a 34 settimane;</li> <li>– Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumore non mieloide sottoposti a chemioterapia;</li> <li>– Incremento della quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Il suo uso in questa indicazione deve essere valutato in rapporto all'aumentato rischio di eventi tromboembolici.</li> </ul>
Epoetina teta	Eporatio	B03XA01	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti;</li> <li>– Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi.</li> </ul>
Darbepoetina alfa	Aranesp	B03XA02	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici;</li> <li>– Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.</li> </ul>
Metossipolietylenglicole -epoetina beta	Mircera	B03XA03	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Terapia dell'anemia in pazienti adulti e pediatrici con IRC.</li> </ul>

## Metodologia

Nell'analisi sono state incluse tutte le epoetine attualmente autorizzate in Italia e aggiudicate in Sicilia con gara regionale (ATC B03XA). I dati di consumo e spesa relativi al primo semestre del 2014 sono stati estrapolati dal portale della tracciabilità del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) del Ministero della Salute. Tali dati sono stati confrontati con quelli relativi allo stesso periodo del 2013, estratti dalla medesima banca dati. Successivamente, al fine di valutare l'efficacia del DA 540/14, sono stati utilizzati i dati di consumo e spesa relativi al periodo aprile – giugno 2014 presenti sulla piattaforma WEB-DPC, attivata dalla Regione Sicilia a seguito dell'avvio della Distribuzione Per Conto (DPC) dei farmaci A-PHT. Per ogni molecola inclusa nell'analisi sono stati valutati i consumi regionali e per singola ASP, nonché i trend mensili relativi al secondo trimestre 2014.

Le segnalazioni di ADR da epoetine della regione Sicilia, relative al primo semestre 2014, sono state estrapolate dalla RNF e classificate secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®). Le segnalazioni sono state classificate per indicazione terapeutica, sesso ed età dei pazienti e ASP di provenienza.

## Risultati

### Farmacoutilizzazione

Nel primo semestre 2014, il consumo totale di epoetine in Sicilia si è ridotto del 6,1% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, mentre il consumo di farmaci biosimilari è aumentato di 4 volte. Ciò ha determinato un risparmio economico pari a **€ 2.462.441** (tabella 2).

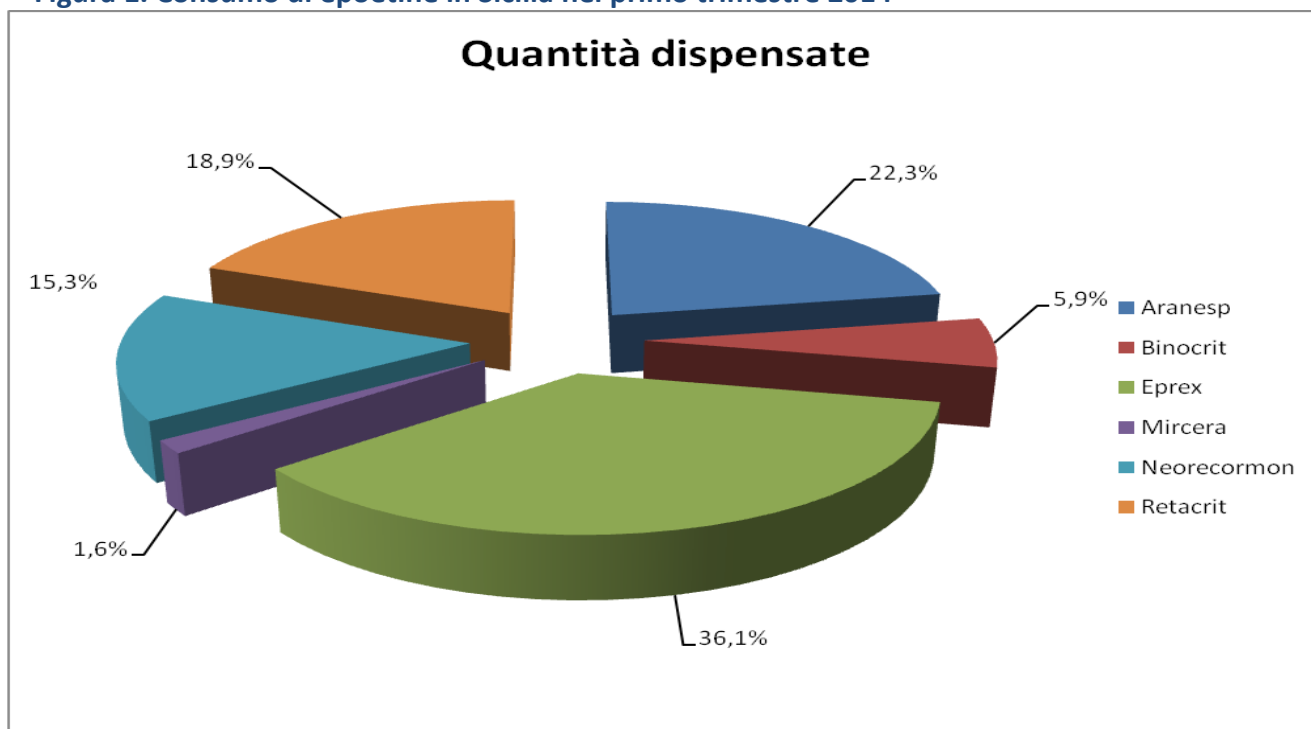
**Tabella 2. Consumi e spesa di Epoetine in Sicilia nel primo semestre 2013 vs 2014**

Specialità medicinale	2013		2014		Δ13-14 (Quantità)	Δ13-14 (%)
	Quantità	Spesa	Quantità	Spesa		
Aranesp	73.050	€ 6.306.136	59.121	€ 4.846.274	-13.929	(-19,1%)
Mircera	6.033	€ 1.445.540	4.843	€ 1.121.828	-1190	(-19,7%)
Neorecormon	57.240	€ 1.396.216	39.991	€ 1.010.108	-17249	(-30,1%)
Eprex	136.984	€ 5.167.678	93.755	€ 3.659.445	-43.229	(-31,6%)
Binocrit	8.985	€ 352.193	21.219	€ 787.207	12.234	(136,2%)
Retacrit	9.328	€ 314.047	54.794	€ 1.094.508	45.466	(487,4%)
<b>Totale</b>	<b>291.620</b>	<b>€ 14.981.810</b>	<b>273.723</b>	<b>€ 12.519.369</b>	<b>-17.897</b>	<b>(-6,1%)</b>

In particolare, nel primo trimestre dell'anno, la quota di biosimilari è risultata pari al 24,8% del consumo totale di epoetine (figura 1), raggiungendo il 30,6% nel secondo trimestre (figura 2). Analizzando l'uso delle epoetine nelle singole ASP, il maggior consumo di biosimilari è stato osservato nelle ASP di Messina (53,7%), Palermo (43,5%) e Caltanissetta (28,1%) (figura 3). Per contro, l'impiego di tali medicinali è risultato relativamente esiguo nelle ASP di Enna, Ragusa, Siracusa e Trapani, che hanno comunque mostrato un *trend* mensile in lieve aumento nel secondo trimestre dell'anno (figura 4).

Per quanto concerne i farmaci originatori, il maggior consumo di darbepoetina alfa (Aranesp) è stato osservato nelle ASP di Siracusa (46,5%), Ragusa (43,4%), Catania ed Enna (rispettivamente 32,0% e 31,3%), mentre l'uso di epoetina alfa originatore (Eprex) è risultato particolarmente elevato nelle ASP di Enna (50,0%), Agrigento (47,6%) e Trapani (45,0%). Il minor consumo regionale di farmaci originatori è stato invece riportato nelle ASP di Messina e Palermo (rispettivamente 14,9% e 17,6% per darbepoetina alfa e 22,2% e 25,3% per epoetina alfa originatore). Il minore uso di darbepoetina alfa è stato osservato nell'ASP di Caltanissetta (9.1%).

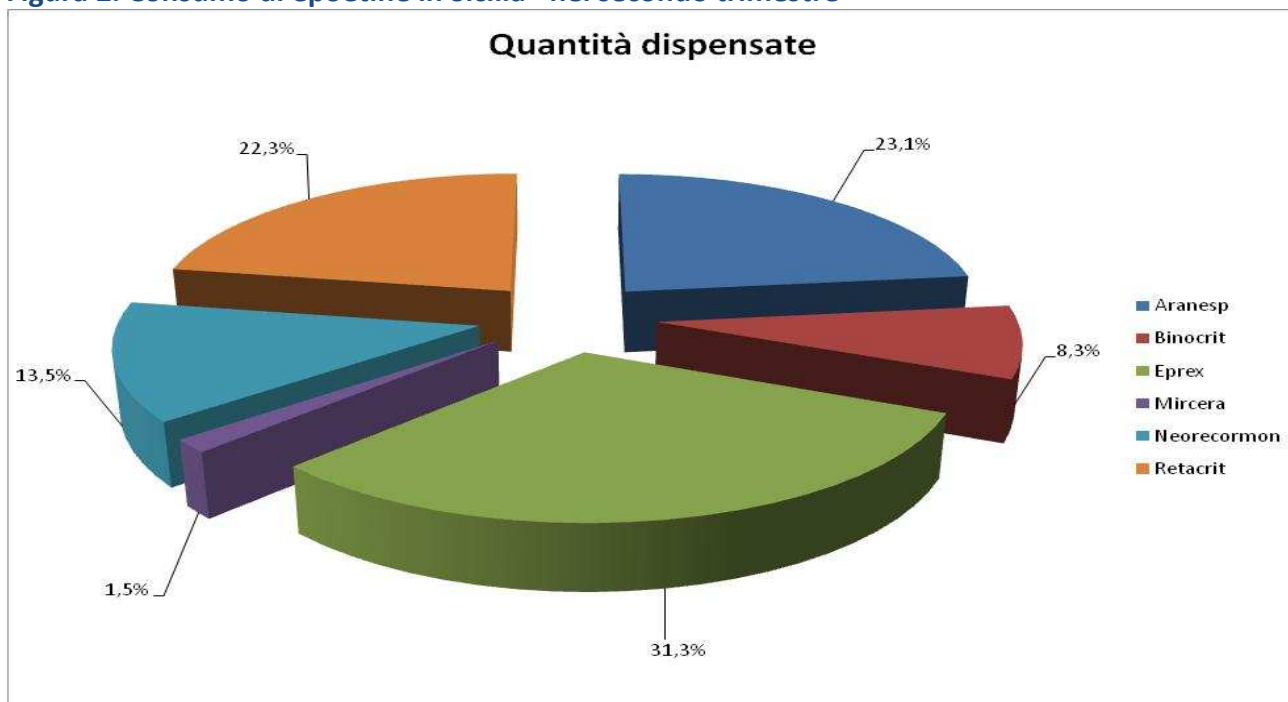
**Figura 1. Consumo di epoetine in Sicilia nel primo trimestre 2014\***



\*Quota biosimilari: 24.8%



Figura 2. Consumo di epoetine in Sicilia\* nel secondo trimestre



\*Quota biosimilari: 30.6%

Figura 3. Consumo di epoetine nelle singole ASP nel secondo trimestre 2014

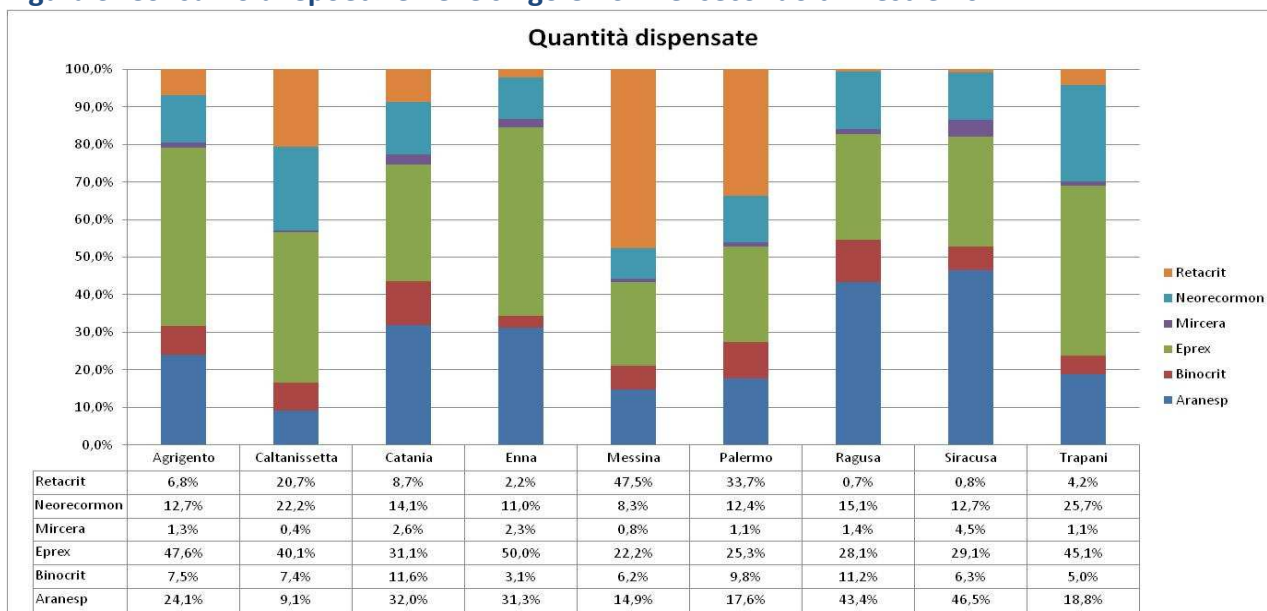


Figura 4. Consumo di Epoetine nelle singole ASP nel secondo trimestre – Trend mensili



## Farmacovigilanza

Nel primo semestre del 2014 sono state inserite nella RNF 18 segnalazioni di ADR da epoetine provenienti dalla regione Sicilia, di cui 16 (89%) sono state attribuite a farmaci biosimilari mentre 2 (11%) all'epoetina alfa originatore (tabella 3). Tali segnalazioni rappresentano il 37,5% del totale nazionale per la medesima classe di farmaci (n=48).

Le indicazioni terapeutiche descritte nelle segnalazioni sono state: anemia da insufficienza renale cronica (9 casi), anemia post-chemioterapia (2 casi) e anemia non specificata (5 casi). In due schede di segnalazione l'indicazione d'uso non è stata descritta. Le schede di segnalazione sono state inviate principalmente dall'ASP di Palermo (n=7) e dall'ASP di Messina (n=6) (tabella 4). Per quanto concerne la fonte, 9 segnalazioni sono state effettuate da specialisti, 7 da medici ospedalieri e 2 da farmacisti. L'età media dei pazienti è risultata pari a 73,9 anni  $\pm$  16,1 (media  $\pm$  DS). La maggior parte delle segnalazioni si riferivano a soggetti di sesso femminile (n=10) con un rapporto F/M di 1.25. Il 38,9% delle segnalazioni è risultato grave (n=7). La sintomatologia si è risolta completamente in 6 casi, è migliorata in ulteriori 6 casi e non si è risolta in un solo caso. In 5 schede di segnalazione l'esito della reazione avversa non era disponibile.

**Tabella 3. Dettaglio ADR per specialità medicinale**

Specialità medicinale	Numero di segnalazioni
<b>BINOCRIT</b>	
Mancata risposta terapeutica	3
Prurito diffuso	1
<b>Totale</b>	<b>4</b>
<b>EPREX</b>	
Epistassi	1
Stordimento, Vomito	1
<b>Totale</b>	<b>2</b>
<b>RETACRIT</b>	
Anemia	2
Cefalea, Crisi ipertensiva, Vertigini, Mancata risposta terapeutica	1
Deglutizione difficoltosa, Ematuria macroscopica, Reazione allergica	1
Dolore	1
Dolore muscolare, Dolore agli arti, Incapacità a deambulare	1
Iperensione arteriosa, Palpitazioni	1
Mancata o ridotta risposta terapeutica	2
Sensazione di calore, Prurito diffuso	1
Shock anafilattico	1
Sindrome vertiginosa	1
<b>Totale</b>	<b>12</b>
<b>Totale classe</b>	<b>18</b>

**Tabella 4. Provenienza delle schede di segnalazione siciliane da epoetine**

ASP	Numero di segnalazioni
ASP Caltanissetta	1
ASP Messina	6
ASP Palermo	7
ASP Trapani	2
Fondazione Istituto S. Raffaele - Giglio	1
ISMETT	1
<b>Totale</b>	<b>18</b>

## Commento

Il principale dibattito a livello scientifico e regolatorio in tema di farmaci biosimilari riguarda la loro interscambiabilità con i farmaci originatori **(5,6)**. Infatti, la complessità del processo produttivo attraverso la tecnologia del DNA ricombinante fa sì che tali medicinali non possano essere considerati del tutto identici ai corrispettivi originatori.

L'AIFA, con il *position paper* sui farmaci biosimilari, ha recentemente chiarito che “...i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica. Al contempo, l'Agenzia ha evidenziato che: “i biosimilari non solo costituiscono un’opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti naive” **(6)**.

Inoltre, le società scientifiche e le agenzie regolatorie concordano sulla possibilità di utilizzare tali medicinali in pazienti *naive*, allo scopo di ridurre i costi derivanti dal trattamento, favorendo al contempo un maggior accesso alle terapie da parte della popolazione **(7)**.

Il frequente interscambio tra farmaci biosimilari verso originatori, osservato nello studio di Loiacono e coll. ha dimostrato come tale pratica sia ampiamente diffusa tra i clinici mentre il fenomeno inverso risulta piuttosto raro **(4)**. A tal proposito, la Società Italiana di Farmacologia ha recentemente pubblicato un documento nel quale evidenzia come non vi sia alcun fondamento scientifico nel ritenere che lo *switch* tra differenti prodotti di riferimento presenti rischi diversi rispetto allo *switch* tra farmaco di riferimento e biosimilare, sottolineando inoltre l'assenza di evidenze scientifiche che suggeriscano un aumento di effetti collaterali o una ridotta efficacia dei biosimilari rispetto ai farmaci di riferimento **(8)**.

Il DA n. 540/14 ha introdotto misure volte a promuovere l'appropriatezza prescrittiva e l'allineamento alla media Nazionale del consumo dei farmaci biosimilari, dotati di pari efficacia terapeutica e tollerabilità e di minor costo in linea con quanto descritto nel sopra citato *position paper* dell'AIFA **(1,6)**.

La riduzione dei consumi e della spesa di epoetine osservati nel primo semestre 2014, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, ha permesso alla regione Sicilia da una parte di avvicinarsi al dato medio nazionale e dall'altra di liberare risorse da utilizzare in altri ambiti terapeutici come già ribadito nel rapporto Osmed 2013 **(3)**. Inoltre, l'incremento dei consumi di farmaci biosimilari a minor costo-terapia, che in alcuni casi ha superato il dato nazionale (ad es. ASP di Messina e Palermo), evidenzia la maggiore sensibilità dei medici verso la razionalizzazione dell'uso di tali farmaci, nonché il recepimento del suddetto provvedimento regionale. Tuttavia, la quota ancora esigua di utilizzo dei biosimilari osservata in alcune ASP evidenzia la necessità di implementare ulteriori misure volte a migliorare l'appropriatezza d'uso di tali medicinali, soprattutto nei pazienti *naive*.

D'altronde, l'uso ancora molto elevato di darbepoetina alfa e epoetina alfa originatore, che rientrano tra i primi 30 principi attivi erogati a livello nazionale nell'ambito dell'assistenza farmaceutica sia ospedaliera che territoriale **(3)**, non è facilmente giustificabile in tale categoria di pazienti, in considerazione dell'esistenza di alternative terapeutiche a più basso costo-terapia.

La percentuale particolarmente elevata di segnalazioni di ADR da epoetine biosimilari (89%), in confronto al numero ridotto di segnalazioni riportate per le epoetine di riferimento, ribadisce altresì la tendenza dei clinici a segnalare ADR (in particolare la mancata o ridotta efficacia terapeutica) al solo fine di motivare la sostituibilità, senza di fatto contribuire alla reale valutazione del profilo beneficio/rischio di questi medicinali, come richiesto dall'AIFA e dall'EMA **(6,7)**.

In conclusione, lo sviluppo e l'utilizzo dei farmaci biosimilari rappresenta un'opportunità essenziale per aumentare l'efficienza dei sistemi sanitari e soddisfare la crescente domanda di salute pubblica. Tali farmaci rappresentano uno strumento irrinunciabile per la sostenibilità del Sistema Sanitario Regionale, consentendo al contempo di mantenere elevati standard di sicurezza e qualità per i pazienti sottoposti a tali terapie.

## Bibliografia

1. DA 540/14. Misure volte a promuovere l'utilizzo di farmaci originatori o biosimilari a minor costo-terapia. Disponibile sul sito dell'Assessorato Regionale della Salute al seguente link: [http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR\\_PORTALE/PIR\\_LaStrutturaRegionale/PIR\\_AssessoratoSalute/PIR\\_Decreti/PIR\\_Decreti2014/PIR\\_Provvedimentiorganiindirizzopolitico/Decreto%20sull'utilizzo%20dei%20farmaci%20biosimilari.pdf](http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Decreti/PIR_Decreti2014/PIR_Provvedimentiorganiindirizzopolitico/Decreto%20sull'utilizzo%20dei%20farmaci%20biosimilari.pdf)
2. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, et al. Biosimilar drugs : concerns and opportunities. *BioDrugs*. 2007;21:351-6
3. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia-Rapporto OsMed 2013 [online]. Disponibile al seguente link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2013>
4. Loiacono C, Sgroi C, Coppolino S, et al. How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011. *BioDrugs*. 2012;26:113-20.
5. Brinks V, Hawe A, Basmeleh AH, et al. Quality of original and biosimilar epoetin products. *Pharm Res* 2011; 28: 386-93
6. AIFA. Position Paper sui Farmaci Biosimilari (28/05/2013). Disponibile sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco al seguente link: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA\\_POSITION\\_PAPER\\_FARMACI\\_BIO\\_SIMILARI.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIO_SIMILARI.pdf)
7. European Medicines Agency. Overview of comments received on the Guideline on non clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietin (EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008), 2011 [online]. Disponibile al seguente link: <http://www.ema.europa>
8. Società Italiana di Farmacologia. Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia: *working paper* 2014 disponibile al link: [http://www.sifweb.org/docs/sif\\_position\\_paper\\_revisione\\_biosimilari\\_lug14.pdf](http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_revisione_biosimilari_lug14.pdf)

## Appendice 1. Provvedimenti regolatori e aspetti di sicurezza relativi alle epoetine

### **Epoetine sotto esame per l'anemia da tumore solido.**

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/epoetine-sotto-esame-l%E2%80%99anemia-da-tumore-solido>

### **Domande e risposte sulle epoetine e rischio di progressione tumorale e tromboembolismo venoso.**

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/domande-e-risposte-sulle-epoetine-e-rischio-di-progressione-tumorale-e-tromboembolismo-venos>

### **Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) - Pubblicazione sul sito dell'EMA del rapporto mensile.**

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pharmacovigilance-working-party-phvwp-pubblicazione-sul-sito-dell%E2%80%99ema-del-rapporto-mensile>

### **Nota Informativa Importante su Epoetine (21/07/2008).**

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-epoetine-21072008>

### **Nuove avvertenze sulle specialità medicinali contenenti Epoetine (26/06/2008).**

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nuove-avvertenze-sulle-specialit%C3%A0-medicinali-contenenti-epoetine-26062008>

### **Epoetine: nuove informazioni del profilo di sicurezza dall'EMA (23/11/2007).**

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/epoetine-nuove-informazioni-del-profilo-di-sicurezza-dallemea-23112007>

### **Nota Informativa Importante su Epoetine (21/07/2007).**

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-epoetine-21072007>

## Appendice 2. Piano terapeutico regionale per la prescrizione di epoetine

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE  
**MODELLO DI PIANO TERAPEUTICO**  
**PRESCRIZIONE DI ERITROPOIETINE (ex 12)**

Azienda Sanitaria/Azienda Policlinico/IRCCS/Struttura privata accreditata <sup>(1)</sup>	
_____	
Medico prescrittore _____	Tel _____ e-mail _____
Nome e Cognome dell'assistito _____ Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
Cod. Fiscale _____ Data di nascita _____	
Indirizzo _____ Tel _____	
ASP di residenza _____ Prov. _____ Regione _____	

La prescrizione di eritropoietine, originatori e biosimilari, è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

\_\_\_\_\_ Trattamento dell'anemia (Hb <11 g/dl e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dl) associata ad IRC in pazienti adulti e in soggetti pediatrici\* sia in trattamento dialitico sia in trattamento conservativo. **Principi attivi:** eritropoietina alfa, eritropoietina alfa biosimilare, eritropoietina beta, darbepoetina alfa, eritropoietina zeta (o alfa biosimilare).  
 (\*) Per darbepoetina sono disponibili dati in età pediatrica solo per pazienti con età > 11 anni

\_\_\_\_\_ Trattamento dell'anemia (Hb < 11 g/dL e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dL) associata ad IRC in pazienti adulti.  
**Principi attivi:** Metossipoliatileglicole-eritropoietina beta

\_\_\_\_\_ Trattamento dell'anemia (Hb <10 g/dL) in pazienti adulti oncologici che ricevono chemioterapia antitumorale; in caso di Hb <8 mg/dL è indicato il ricorso all'emotrasfusione. **Principi attivi:** eritropoietina alfa, eritropoietina alfa biosimilare, eritropoietina beta, darbepoetina alfa, eritropoietina zeta (o alfa biosimilare).

\_\_\_\_\_ Trattamento per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito di programmi di predonazione con le limitazioni previste in scheda tecnica. **Principi attivi:** eritropoietina alfa, eritropoietina alfa biosimilare, eritropoietina beta, eritropoietina zeta (o alfa biosimilare).

**Farmaco prescritto:**

Eritropoietina alfa (Eprex) <input type="checkbox"/>	Eritropoietina beta (NeoRecormon) <input type="checkbox"/>
Eritropoietina alfa biosimilare (Binocrit) <input type="checkbox"/>	Darbepoetina alfa (Aranesp) <input type="checkbox"/>
Eritropoietina zeta (alfa biosimilare Retacrit) <input type="checkbox"/>	Metossipoliatileglicole-eritropoietina beta (Mircera) <input type="checkbox"/>
Dosaggio e posologia: _____ Durata prevista del trattamento: _____	

**Numero confezioni totali per Piano Terapeutico** \_\_\_\_\_

PRESCRIZIONE DI TERAPIA A MAGGIOR COSTO  SI  NO

SE SI, MOTIVAZIONE: \_\_\_\_\_

---

Prima prescrizione  Prosecuzione del trattamento

Data successivo controllo \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_ Timbro e firma in originale del Medico prescrittore

**Copia valida per N. \_\_\_\_\_ confezioni**

(1) Indicare la tipologia di Struttura ed il provvedimento con il quale è stato individuato il Centro prescrittore.