

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 26 febbraio 2014, n. 216

**Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva dei farmaci biotecnologici.**

L'Assessore al Welfare riferisce, sulla base dell'istruttoria espletata dal funzionario istruttore responsabile P.O. dell'Ufficio Politiche del Farmaco e dell'Emergenza/Urgenza, dal Dirigente dello stesso Ufficio e dal Dirigente del Servizio Programmazione Assistenza Territoriale e Prevenzione, quanto segue:

La Giunta regionale il 30 novembre 2010 con provvedimento n. 2624, alla luce degli accordi tra il Ministero della Salute, il Ministero dell'Economia e delle Finanze e la Regione Puglia, ha approvato il piano di rientro, che prevede per la spesa farmaceutica interventi finalizzati all'uso del farmaco a brevetto scaduto con attribuzione di specifici obiettivi ai Direttori Generali delle ASL;

Vista la legge n. 135 del 07.08.2012, di conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge n. 95 del 6 luglio 2012

- a) per il 2012, il comma 2, ridetermina, nella misura del 13,1% del riparto FSN, rispetto al precedente 13,3%, il tetto della spesa farmaceutica territoriale, lasciando invariate le regole di ripiano dell'eventuale sfioramento a carico della filiera distributiva;
- b) per il 2013, il comma 3 dell'art.15, ridetermina nella misura dell'11,35% l'onere a carico del SSN per l'assistenza farmaceutica territoriale, al netto degli importi corrisposti dal cittadino per l'acquisto di farmaci ad un prezzo diverso dal prezzo massimo di rimborso stabilito dall'AIFA in base a quanto previsto dall'articolo 11, comma 9, del DL 31 maggio 2010, n. 78, convertito, con modificazioni, dalla legge 30 luglio 2010, n. 122. Aggiunge, inoltre, che "gli eventuali importi derivanti dalla procedura di ripiano sono assegnati alle regioni, per il 25%, in proporzione allo sfioramento del tetto registrato nelle singole regioni e, per il residuo 75%, in base alla quota di accesso delle singole regioni al riparto"; innova-

zione, questa, che potrebbe penalizzare le Regioni che sfiorano il tetto di spesa dell'assistenza farmaceutica territoriale;

Valutato che:

- nell'anno 2012 in Puglia la spesa pro capite convenzionata lorda (fonte Rapporto OsMed 2012) è risultata essere pari ad Euro 220,30 attestandosi ad un livello superiore del 14,1% rispetto al valore della media nazionale pari ad Euro 193,00; nel periodo gennaio-settembre 2013 in Puglia la spesa pro capite convenzionata lorda (fonte Rapporto OsMed gen.-set. 2013) è pari ad Euro 163,70 rispetto alla media nazionale di Euro 141,20;
- nell'anno 2013 si è registrata una modesta riduzione della spesa netta farmaceutica territoriale convenzionata del -0,25% verso il medesimo periodo 2012, mentre lo stesso risultato non si registra per la spesa farmaceutica ospedaliera;

considerato che, per il trattamento di una varietà di malattie gravi e debilitanti, le terapie derivanti dalle biotecnologie hanno fornito risposte fondamentali alla crescente domanda di salute, anche se tali terapie sono gravate da costi al limite della sostenibilità per il sistema,

la perdita della copertura brevettuale di prima generazione di farmaci biologici ha permesso l'entrata sulle scene terapeutica dei farmaci "biosimilari", farmaci simili per qualità, efficacia e sicurezza al prodotto biologico di riferimento che ha perso la copertura brevettuale, commerciabili a prezzi inferiori rispetto ai prodotti originatori.

Alla luce di quanto innanzi asserito, preso atto che:

- a) l'AIFA e l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato asseriscono che un farmaco biosimilare non può rappresentare una copia esatta del prodotto biotecnologico di riferimento, rispetto al quale è stata dimostrata la sostanziale similitudine in termini di efficacia, sicurezza e qualità dello stesso;
- b) i dati inseriti nella rete nazionale di farmacovigilanza (presso l'AIFA), non presentano un'incidenza maggiore di segnalazioni di sospette reazioni avverse rispetto agli "originatori" e che comunque non esistono evidenze di inefficacia

terapeutica dovute all'utilizzo dei farmaci biosimilari;

- c) l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con l'Agenzia europea EMA, raccomanda cautela nell'effettuare la sostituzione del farmaco biologico originatore con il biosimilare, in quanto non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti equivalenti, ed esclude la possibilità di sostituzione automatica.

I farmaci biosimilari possono svolgere un ruolo nodale, offrendo l'opportunità di garantire l'accesso ai farmacobiologici per tutti i pazienti che ne necessitano, riducendo i costi per il SSN e contribuendo alla sostenibilità del sistema con particolare riferimento per i pazienti naive (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti nel tempo) i biosimilari possono rappresentare una valida opzione terapeutica e sono da preferire laddove comportino un costo minore per il SSN.

I farmaci biosimilari autorizzati dalla EMA e in commercio in Italia attualmente sono:

- Somatropina e analoghi (ATC H01AC): ormone della crescita impiegato in clinica come trattamento sostitutivo nei casi di carenza congenita o acquisita dell'ormone ipofisario (come da scheda tecnica).
- Eritropoietine (ATC B03XA): impiegate per il trattamento dell'anemia secondaria a malattie renali, e per il trattamento di sostegno dei pazienti oncologici con anemia secondaria a trattamento chemioterapico (come da scheda tecnica).
- Fattori di Stimolazione delle Colonie (ATC L03AA): stimolanti le colonie di granulociti umano è una glicoproteina che regola la produzione e la liberazione dal midollo osseo di granulociti neutrofili funzionali. Il biosimilare in commercio è impiegato per stimolare ablazione e per trattare la neutropenia persistente in pazienti affetti da infezione avanzata da virus della immunodeficienza umana da HIV (come da scheda tecnica).

La Commissione appropriatezza prescrittiva regionale (istituita con DGR n. 1226 del 24/08/2005) ha preso in esame, attualmente, la classe dei farmaci biologici-biosimilari Eritropoietine, relativa-

mente al loro utilizzo in ambito nefrologico, neoplastico, ematologico e nei pazienti in terapia con antivirali per epatite cronica HCV-correlata.

Con il significativo supporto dei Responsabili della U.O.C. di Nefrologia Dialisi e Trapianti Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, dell'Istituto Tumori Giovanni Paolo II IRCCS Bari, dell'Ematologia con Trapianto Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico di Bari e della U.O.C di Gastroenterologia Ospedale San. Giovanni Rotondo (già componente della Commissione appropriatezza prescrittiva regionale), è stato redatto un documento (allegato A), finalizzato all'uso appropriato di tali farmaci.

Inoltre, al fine di rendere più fruibile da parte degli operatori sanitari le raccomandazioni relative all'utilizzo di Eritropoietine, si è provveduto a sintetizzarle in unico prospetto (allegato B).

Pertanto, al fine di contenere la spesa farmaceutica ospedaliera, migliorare l'andamento della spesa farmaceutica territoriale convenzionata, incentivare l'impiego di farmaci di pari efficacia terapeutica e tollerabilità ma di minor costo, si ritiene opportuno proporre l'adozione di linee di indirizzo sull'utilizzo di detti farmaci biotecnologici biosimilari approvati dall'EMA e commercializzati in Italia come di seguito esplicitate:

- 1) al fine di garantire l'accesso alle terapie ad alto costo, per i pazienti sottoposti a nuovo trattamento "naive", fermo restando che la scelta prescrittiva è affidata al medico prescrittore, il farmaco biosimilare, laddove costituisca un reale vantaggio economico è da preferire al biologico originatore;
- 2) potrà essere avviata una nuova terapia con originatore in caso di nota e documentata inadeguata risposta clinica del paziente, in termini di tollerabilità e/o efficacia a precedente trattamento con biosimilare, prezzo al pubblico dell'originator uguale o inferiore a quello del suo biosimilare;
- 3) qualora il medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare sui pazienti naive il farmaco biosimilare o biologico originatore al costo terapia più basso rispetto al costo terapia di un altro farmaco biosimilare o biologico originatore, è tenuto a motivare la scelta terapeutica compilando l'apposita scheda aggiuntiva del Piano

Terapeutico, disponibile sul Sistema Informativo Edotto a partire dal 03/03/2014;

- 4) sono tenuti al controllo dei Piani Terapeutici per pazienti naive per i farmaci di che trattasi, le farmacie ospedaliere (nel caso di pazienti ricoverati in regime ordinario, DH o ambulatorio ospedaliero), i servizi ambulatoriale o in caso di Centro prescrittore opportunamente individuato dalla Regione nell'ambito della ASL di competenza);
- 5) mentre in ambito nefrologico, neoplastico, ematologico e nei pazienti in terapia con antivirali per epatite cronica HCV correlata, ai fini di un appropriatezza prescrittiva delle Eritropoietine, gli operatori sanitari interessati dovranno valutare attentamente quanto previsto dall'allegato A e B al presente provvedimento che ne fanno parte integrante e sostanziale;
- 6) i Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie Locali dovranno produrre all'Ufficio Politiche del Farmaco e dell'Emergenza/Urgenza del Servizio PATP apposita relazione trimestrale sull'andamento del monitoraggio delle prescrizioni dei pazienti naive;
- 7) le misure previste nei precedenti punti costituiscono obiettivi prioritari per i Direttori Generali delle Aziende Sanitarie e la loro attuazione sarà valutata ai fini della conferma o della revoca dell'incarico medesimo;
- 8) i medici prescrittori, che risulteranno essere inadempienti alle disposizioni impartite con il presente provvedimento, saranno chiamati al rimborso della prescrizione secondo le disposizioni vigenti (*D. L.vo 502/92, D.L. 323/96 convertito con modificazione dalla Legge 425/96 art.1 comma 4 "spesa per l'assistenza farmaceutica"; Legge 405/2001 art.2 "Disposizioni in materia di spesa nel settore sanitario" Capo 5 quater*).

COPERTURA FINANZIARIA Ai sensi della L:R: n. 28/01 e successive modificazioni ed integrazioni.

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia di entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il provvedimento del quale si propone l'adozione rientra tra quelli di competenza della Giunta regionale ai sensi dell'art.4, comma 4, lett. "a) e d)" della Legge regionale n.7/1997.

L'Assessore relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale:

#### LA GIUNTA

udita la relazione e la conseguente proposta dell'Assessore proponente;

viste le dichiarazioni poste in calce al presente provvedimento dal funzionario istruttore, dalla Dirigente dell'Ufficio e dalla Dirigente del Servizio;

a voti unanimi espressi nei termini di legge:

#### DELIBERA

- di approvare quanto espresso in narrativa, che qui si intende integralmente riportato;
- di disporre che per i pazienti sottoposti a nuovo trattamento "naive", fermo restando che la scelta prescrittiva è affidata al medico prescrittore, il farmaco biosimilare (di cui alle classi ATC H01AC Somatropina e analoghi, B03XA Eritropoietine, L03AA Fattori di Stimolazione delle Colonie) approvato dalla EMA e commercializzato in Italia, laddove costituisca un reale vantaggio economico, è da preferire al biologico originatore;
- di disporre che potrà essere avviata una nuova terapia con farmaco biologico originatore in caso di:
  - a) nota e documentata inadeguata risposta clinica del paziente, in termini di tollerabilità e/o efficacia a precedente trattamento con biosimilare;
  - b) prezzo al pubblico del farmaco biologico originatore uguale o inferiore a quello del suo biosimilare;
- di disporre che qualora il medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare sui pazienti naive il farmaco biosimilare o biologico originatore al costo terapia più basso rispetto al costo terapia di un altro farmaco biosimilare o biologico originatore, è tenuto a motivare la scelta terapeutica compi-

lando l'apposita scheda aggiuntiva del Piano Terapeutico, disponibile sul Sistema Informativo Edotto a partire dal 03/03/2014;

- di disporre che il controllo dei terapeutici per pazienti naive per i farmaci di che trattasi dovrà essere a cura delle farmacie ospedaliere (nel caso di pazienti ricoverati in regime ordinario, DH o ambulatorio ospedaliero), dei servizi farmaceutici delle ASL (nel caso di prestazione ambulatoriale o in caso di Centro prescrittore opportunamente individuato dalla Regione nell'ambito della ASL di competenza);
- di stabilire che i in ambito nefrologico, neoplastico, ematologico e nei pazienti in terapia con antivirali per epatite cronica HCV correlata, ai fini di un appropriatezza prescrittiva delle Eritropoietine, i sanitari interessati dovranno attenersi a quanto previsto dall'allegato A e B al presente provvedimento, a farne parte integrante e sostanziale;
- di stabilire che i Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie Locali devono produrre all'Ufficio Politiche del Farmaco e dell'Emergenza/Urgenza del

Servizio PATP apposita relazione trimestrale sull'andamento del monitoraggio delle prescrizioni dei pazienti naive;

- di disporre che le misure previste nei precedenti punti costituiscono obiettivi prioritari per i Direttori Generali delle Aziende Sanitarie e la loro attuazione sarà valutata ai fini della conferma o della revoca dell'incarico medesimo;
- di disporre che i medici prescrittori, che risulteranno essere inadempienti alle disposizioni impartite con il presente provvedimento, saranno chiamati al rimborso della prescrizione secondo le disposizioni vigenti (*D. L.vo 502/92, D.L. 323/96 convertito con modificazione dalla Legge 425/96 art.1 comma 4 "spesa per l'assistenza farmaceutica"; Legge 405/2001 art.2 "Disposizioni in materia di spesa nel settore sanitario" Capo 5 quater*);
- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul BURP ai sensi della L.R. n. 13/94.

Il Segretario della Giunta  
Avv. Davide F. Pellegrino

Il Presidente della Giunta  
Dott. Nichi Vendola

## ALLEGATO A



## Commissione Appropriately Prescriptive Region Puglia

## APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLE ERITROPOIETINE(EPOETINE)

## CONTESTO

I farmaci biologici, o biotecnologici, sono prodotti medicinali costituiti da proteine ottenute per mezzo di tecniche di DNA ricombinante da linee cellulari geneticamente modificate. Attraverso complesse fasi di estrazione e purificazione si ottengono le proteine di interesse farmacologico .

L'organo della FDA che si occupa di farmaci biologici, il *Center for Biologics Evaluation and Research*, descrive i farmaci biologici come " agenti terapeutici derivati da qualsiasi materiale vivente ( microbico, vegetale, animale, umano) che imitano o bloccano la funzione di proteine naturalmente prodotte": anticorpi monoclonali, proteine di fusione, citokine ricombinanti, fattori di crescita, etc.

L'ormone somatotropo, il G-CSF ( *Granulocyte Colony Stimulating Factor*), l'eritropoietina sono stati i primi prodotti biologici introdotti in terapia e da allora sono stati registrati e commercializzati più di 150 farmaci biologici tra Europa, Nord America, Giappone e Australia.

Negli ultimi 15 anni i farmaci biologici sono entrati nella pratica clinica modificando in maniera drammatica la terapia in aree diverse, nefrologica, oncologica, reumatologica, dermatologica, gastroenterologica e altre ancora, costituendo efficaci alternative a trattamenti tradizionali quando questi mostravano limitata efficacia o scarsa tollerabilità.

Sono farmaci molto costosi, che oggi rappresentano quasi la metà di tutta la spesa farmaceutica ospedaliera, e il cui uso è in costante crescita.

Per alcuni di questi farmaci la copertura brevettale è scaduta creando lo possibilità, per alcuni farmaci già concretizzata, di una produzione da parte di aziende non depositarie del brevetto.

Quindi " biosimilari " sono farmaci simili a farmaci biologici che hanno perso la copertura brevettale, con struttura simile, in termini molecolari e biologici al principio attivo del farmaco di riferimento, con uguale forma farmaceutica, dosaggio e via di somministrazione.

L'analogia con i farmaci generici è evidente ma ci sono delle differenze importanti che rendono l'approccio al biosimilare completamente diverso da quello del generico.

Le dimensioni: i farmaci tradizionali sono in genere piccole molecole, riproducibili in laboratorio con tecniche consolidate e, virtualmente si può verificare che la struttura di un generico sia completamente identica a quella del farmaco generatore.

I farmaci biologici sono molecole molto grandi, con strutture ternarie e quaternarie impossibili da riprodurre nello stesso identico modo ( anche se questo può non essere importante ai fini della risposta biologica ).

La sintesi: relativamente semplice e riproducibile per i farmaci tradizionali è molto complessa per i biologici e procede per :

- 1) scelta di un adeguato ospite cellulare,
- 2) creazione di una banca cellulare,
- 3) produzione delle proteine,
- 4) purificazione
- 5) analisi,
- 6) formulazione,
- 7) manipolazione e conservazione.

Piccole differenze in ognuno di questi processi possono comportare differenze di risultato finale e non solo in senso peggiorativo ma è possibile ottenere farmaci ancora migliori per purezza ed efficacia degli originatori ( cosiddetti " biobetters" ).

Immunogenicità e stabilità: potenziale immunogeno e stabilità sono aspetti peculiari dei farmaci biologici e non solo delle loro "copie" ovvero dei biosimilari ma, evidentemente, si tratta di altrettanti elementi di complessità di cui tenere conto.

Quindi:

si parla di " **simili**" perché è virtualmente impossibile ottenere dei biosimilari identici, atomo per atomo, al generatore.

Non è possibile usare per i biosimilari l'approccio del farmaco generico, ovvero semplici studi di biodisponibilità, su piccoli campioni, che documentino la " bioequivalenza".

Per le ragioni sopra esposte, il farmaco biosimile prodotto mediante un nuovo processo biologico, potrebbe non agire nello stesso modo del farmaco biotecnologico brevettato che i pazienti utilizzano da anni.

Pertanto "biosimile" non può essere sinonimo di "generico", anche se questo non significa che il prodotto biosimile sia inferiore rispetto al farmaco di marca. Di conseguenza, le procedure legislative, applicabili ai farmaci generici, non possono essere valide per l'immissione in commercio dei farmaci biosimili, che necessitano di studi sia di farmacologia preclinica che clinica di fasi I, II e III.

Inoltre, data la loro eterogeneità chimico-biologica, i farmaci biotecnologici biosimili devono essere considerati individualmente e non come un'unica classe.

In tal senso le autorità regolatorie europee hanno aggiornato le linee guida generali sui biosimili (CHMP/437/04), formulate per definire ed uniformare l'iter della loro produzione e sperimentazione, con normative relative alla conduzione di studi preclinici e clinici di specifiche classi farmacologiche: epoetine, somatotropina, fattori di crescita stimolanti le colonie di granulociti, insuline e interferone alfa.

Le procedure precliniche necessarie per lo sviluppo di farmaci biosimili, indicate nelle linee guida EMEA, prevedono l'esecuzione di studi *in vitro* per la validazione dell'azione farmacodinamica del biosimile, cui fanno seguito studi *in vivo* comparativi verso il farmaco biotecnologico di riferimento, studi di tossicità con dosaggi ripetuti, compresi studi di valutazione tossicocinetica, studi di cosiddetta "*reproductive toxicology*" e di mutagenesi. Le procedure cliniche richieste dall'EMA prevedono l'esecuzione di uno studio di fase I comparativo con il prodotto biotecnologico di marca, per valutare la corrispondenza dei parametri farmacocinetici e, in misura minore, farmacodinamici. Sono inoltre richiesti studi comparativi di fase II e III, necessari per la valutazione dell'efficacia terapeutica e del profilo di tollerabilità del farmaco biosimile.

Nel caso vi sia più di una indicazione terapeutica, l'EMA ritiene che negli studi di fase III sia sufficiente dimostrare l'efficacia del farmaco biosimile per una singola indicazione, e che sia possibile estrapolare questa dimostrazione di efficacia alle altre indicazioni.

La farmacovigilanza assume un ruolo fondamentale per la valutazione sia dell'efficacia che della sicurezza dei farmaci biosimili.

A proposito di intercambiabilità di farmaci biosimilari ed *originator*, questo Gruppo di Lavoro, in assenza di LG e raccomandazioni condivise a livello nazionale ed europeo, ritiene di esprimere una sostanziale condivisione della posizione espressa da altre Società Scientifiche ( ad es.: Società Italiana di Farmacologia, cfr. Position Paper in Quaderni SIF, anno III n. 10 – giugno 2007 ), ovvero:

- **In caso di pazienti sottoposti a nuovo trattamento, avvio di terapia con biosimilare.** Potrà essere avviata una nuova terapia con originator in caso di:

- 1) Nota e documentata inadeguata risposta del paziente, in termini di tollerabilità e/o efficacia, a precedente trattamento con biosimilare.
- 2) Prezzo al pubblico dell'originator inferiore a quello del suo biosimilare.

Sarà cura del prescrittore annotare l'una o l'altra delle condizioni su indicate, che giustificano la prescrizione di un ESA originator nel paziente sottoposto a nuovo trattamento, nell'apposito box riportato nel piano terapeutico (allegato 3)

- **In caso di terapia in corso, evitare interscambio e sostituzione ripetuta di biosimilare e *originator*.**

N.B.:

nel paziente oncologico, ematologico ed internistico, la terapia con ESA ha abitualmente carattere episodico, ciclico. Va quindi evitato l'interscambio nel corso del medesimo ciclo mentre l'avvio di una terapia successiva può avvenire con biosimilare.

Nel paziente nefrologico la terapia con ESA ha di solito carattere continuativo e, al momento, appare raccomandabile la prosecuzione con lo stesso ESA in corso sempre che fornisca adeguata risposta.

Alla luce di future valutazioni di efficacia e safety che abbiano documentato in maniera attendibile la sicurezza di un interscambio terapeutico, questa valutazione sarà oggetto di rivalutazione.

## ERITROPOIETINA

L'eritropoietina (EPO) umana ricombinante fu purificata nel 1985 dopo la clonazione del gene EPO umano, e immessa in commercio già dal 1988 per il trattamento dell'anemia secondaria a malattie renali e, successivamente, per la terapia di sostegno dei pazienti oncologici con anemia secondaria a trattamento chemioterapico.

Alla eritropoietina alfa si sono via via aggiunte l'eritropoietina beta (**Neorecormon®**), la darbepoetina (**Aranesp®**), la metossiPEGepobeta (**Mircera®**) e la eritropoietina theta (**Eporatio®**).

In Europa, la copertura brevettuale di EPO alfa, commercializzata da Janssen Cilag con il nome **Eprex®/Erypo®**, è scaduta nel 2004. Attualmente sono stati prodotti due tipi diversi di EPO alfa biosimili, ottenute secondo due diversi standard operativi di sintesi e purificazione, dotati di identica struttura aminoacidica ma con composizione glicosilica diversa: uno mantiene il nome di **EPO alfa** e l'altro è stato denominato **EPO zeta**. EPO alfa biosimile è in commercio con il nome di **Binocrit®** (Sandoz), **Epoetin Alfa Hexal®** (Hexal Biotech), **Abseamed®** (Medice Arzneimittel). EPO zeta biosimile è commercializzata in Italia con il nome di **Retacrit®** (Hospira).

## Indicazioni

Le indicazioni prevalentemente condivise tra epoetine, originator e biosimilari, sono le seguenti:

1) Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici:

- trattamento dell'anemia associata a insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici emodializzati e in pazienti adulti sottoposti a dialisi peritoneale;
- trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati;

2) Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in trattamento chemioterapico per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione.

Epoetina alfa e beta hanno indicazioni:

- per aumentare la produzione di sangue autologo nei pazienti facenti parte di un programma di predonazione autologa;
- per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti non sideropenici, ritenuti ad alto rischio di complicanze trasfusionali, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore.

Sono state riconosciute, inoltre, ulteriori indicazioni ai sensi della legge 648/96, sia in ambito adulto che pediatrico:

- trattamento dell'anemia da chemioterapia in pazienti pediatrici;
- prevenzione dell'anemia in prematuri;
- per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in chirurgia ortopedica maggiore in pediatria;
- nelle sindromi mielodisplastiche;
- nell'anemia da farmaci per il trattamento dell'epatite HCV-correlata;
- nell'anemia da farmaci in corso di infezione da HIV.

Non tutte le epoetine condividono queste indicazioni e la presenza di diversificazioni nelle indicazioni autorizzate per le epoetine biosimilari, complica ancora di più la situazione prescrittiva.

Una sintesi delle indicazioni registrate e/o riconosciute dalla L. 648/96 è riportata nell'allegato 1.

Particolare interesse rivestono le indicazioni in campo nefrologico ( anemia associata a IRC in trattamento conservativo e dialitico) e oncologico ( anemia da chemioterapia ), dato la frequenza di tali impieghi e i prolungati tempi di trattamento soprattutto in area nefrologica.

Al di là delle differenze in termini di dose pro/kg e frequenza delle somministrazioni, diverse tra le varie epoetine, particolare attenzione va posta ai target terapeutici che sono, al contrario, largamente condivisi e sovrapponibili.

Il target terapeutico raccomandato individua un valore di Hb compreso tra 10 e 12 g/dl, evidenziando, per i valori superiori a 12 g/dl, un progressivo aumento di rischio di eventi avversi, soprattutto di tipo trombotico. Devono essere evitati valori di Hb superiori a 13 g/dl.

E' di fondamentale importanza il monitoraggio dei valori di Hb, che dovranno essere effettuati almeno ogni quattro settimane. Il mancato raggiungimento del target dovrà comportare un aumento del dosaggio (dal 25 al 100%) e una rivalutazione dopo altre quattro settimane. In caso di mancata risposta ( aumento di Hb < a 1 g/dl o reticolociti < a 40.000) si potrà aumentare ulteriormente la dose. In caso di ulteriore inadeguata risposta la terapia andrà sospesa.

In caso di eccessiva risposta, con aumento di Hb > 2 g/dl dopo quattro settimane, sarà necessario ridurre la dose.

Gli schemi posologici e le raccomandazioni target sono riportati nell'allegato 1.

Le epoetine sono prescritte secondo un piano terapeutico, quindi a cura dello specialista, ma è evidente che il MMG svolge un ruolo importante nel monitoraggio e nella gestione della terapia, condividendo con lo specialista il timing dei controlli e segnalando eventuali situazioni che comportino una modifica della terapia in atto.

Per quel che riguarda le evidenze disponibili a proposito di impiego di epoetine nel paziente nefrologico, oncologico in trattamento chemioterapico, ematologico e nel paziente in trattamento antivirale per epatite cronica HCV-correlata, seguono delle sintetiche valutazioni.

Infine, in allegato 2, sono presenti, in estrema sintesi, le raccomandazioni nelle aree terapeutiche su indicate.

Questo Gruppo di Lavoro raccomanda che la scheda sintetica in allegato 2, sia resa disponibile come allegato del Piano Terapeutico necessario per la prescrizione di epoetine e di esso diventi, in ambito regionale, parte integrante.

## Bibliografia

- CHMP/437/04. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm>
- CHMP/BMWP/102046/06. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm>
- Combe C et al (2005) Biosimilar epoetins: an analysis based on recently implemented European medicines evaluation agency guidelines on comparability of biopharmaceutical proteins. *Pharmacotherapy* 2005;25:954-962
- EMEA/CHMP/BMWP/94526/2005.  
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm>
- EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005.  
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm>
- EMEA/CHMP/ BMWP/32775/2005.  
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm>
- Genazzani AA et al (2007). Biosimilar drugs: concerns and opportunity. *BioDrugs*;21:351-356
- Documento del Tavolo Tecnico nefrologico su tema ESA, Del. AReS Puglia n.140/2011 del 6-4-2011

## Anemia nel paziente nefrologico

La malattia renale cronica o "chronic kidney disease" (CKD) è frequentemente complicata da una forma di anemia normocromica, normocitica caratterizzata da astenia, riduzione della qualità di vita, disturbi del sonno e aumento della morbilità e mortalità cardiovascolari. L'utilizzo su larga scala di agenti stimolanti l'eritropoiesi o "erythropoiesis stimulating factors" (ESA) ha comportato una notevole riduzione di emotrasfusioni periodiche e del conseguente rischio di reazioni anafilattiche, trasmissione di agenti infettivi, sviluppo di alloanticorpi (soprattutto nei pazienti più giovani in lista d'attesa per trapianto renale) e sovraccarico di ferro; inoltre ha comportato un notevole miglioramento della qualità di vita legato all'aumento dei valori di emoglobina (Hb). Gli ESA, molecole ottenute in laboratorio con tecniche di ingegneria genetica, sono costituite da proteine glicosilate purificate che stimolano l'eritropoiesi; a seconda della formulazione, possono essere distinte in epoietina alfa e beta, di analoga efficacia clinica. In un secondo tempo sono state introdotti la darbepoietina alfa e gli attivatori continui del recettore dell'eritropoietina o "continuous erythropoietin receptor activators" (C.E.R.A.), dotati di un'emivita più lunga e quindi con la possibilità di essere somministrati ad intervalli di

tempo più ampi e di mantenere livelli stabili di Hb, riducendo quindi il fenomeno della loro variabilità.

L'introduzione degli ESA nella pratica clinica ha stimolato molti studi osservazionali che hanno dimostrato l'importanza dell'anemia come fattore di rischio cardiovascolare; infatti aumentati valori di Hb sono associati a riduzione delle ospedalizzazioni e della morbilità cardiovascolare e miglioramento della sopravvivenza. L'interrogativo principale riguarda la necessità di correggere solo parzialmente piuttosto che completamente lo stato anemico. Gli studi di intervento randomizzati controllati (RCT) che hanno valutato gli effetti di una normalizzazione dei valori di Hb hanno dimostrato che la correzione dell'anemia a valori normali (target di Hb  $\geq 13.0$  g/dl) era associata ad un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare; in particolare i pazienti che non raggiungevano i target prefissati di Hb avevano il peggiore outcome. Questa iporesponsività al trattamento era associata ad un maggiore rischio cardiovascolare e pertanto erano le condizioni associate all'iporesponsività agli ESA ad essere in realtà responsabili dell'aumento del rischio stesso. Per motivi di sicurezza quindi dovrebbe sempre essere utilizzata la minor dose possibile di ESA per raggiungere il target di Hb consigliato. Infatti i pazienti che presentano spontaneamente elevati livelli di Hb senza alcuna terapia non presentano un maggiore rischio di morte.

Negli ultimi anni si è acceso il dibattito su quando iniziare la terapia con ESA e quale sia il target ottimale di Hb; molte soluzioni basate sull'evidenza sono state proposte dalle società scientifiche nefrologiche. Attualmente le KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) del 2012, hanno sottolineato le seguenti raccomandazioni (evidenze forti) o suggerimenti (evidenze deboli):

- 1) Misurare i livelli di Hb quando clinicamente indicato, oppure ogni 6 – 12 mesi a seconda dello stadio nei pazienti con CKD non in dialisi; ogni 3 mesi nei pazienti in dialisi peritoneale e ogni mese nei pazienti in emodialisi.
- 2) La diagnosi di anemia va posta per i livelli di Hb < 13.0 g/dl nei maschi adulti e bambini con età > 15 anni, e di Hb < 12.0 g/dl nelle donne e nei bambini con età < 15 anni.
- 3) Prima di iniziare la terapia con ESA, somministrare Ferro (endovena o per os) in presenza di ferritinemia < 500  $\mu$ g/L e TSAT  $\leq$  30% nei pazienti adulti e di ferritinemia < 100  $\mu$ g/L e TSAT  $\leq$  20% nei bambini.
- 4) Valutare la presenza di stati infiammatori o neoplasie attive prima di iniziare gli ESA.
- 5) Individualizzare l'inizio della somministrazione di ESA quando i livelli di Hb sono inferiori a 10.0 g/dl, valutando il rapporto tra rischi e benefici; inserire decisamente la terapia con ESA in presenza di Hb < 9.0 g/dl, soprattutto nei pazienti in dialisi.
- 6) Nella terapia di mantenimento appaiono ragionevoli i target di Hb tra 10.0 e 12.0 g/dl, evitando di superare intenzionalmente i livelli di 13.0 g/dl.
- 7) La via di somministrazione nei pazienti in emodialisi può essere endovenosa o sottocutanea; quest'ultima è preferibile nei pazienti in dialisi peritoneale o con CKD non in dialisi.
- 8) Il tipo di ESA e la frequenza di somministrazione devono essere stabiliti in base allo stadio CKD, al tipo di trattamento dialitico e alla tolleranza o preferenza del paziente.
- 9) Evitare gli alti dosaggi di ESA nei pazienti iporesponsivi, ma ricercare attentamente le cause e individualizzare al terapia in base al bilancio dei rischi e dei benefici.

Nella comune pratica clinica si osserva una notevole variabilità dei valori di Hb raggiunti con la terapia, le cui cause possono essere molteplici e diverse possono essere le conseguenze, come l'associazione fra variabilità dei livelli di Hb e morbilità e mortalità nei

pazienti affetti da CKD. Attualmente l'obiettivo della terapia dell'anemia è passata dal semplice raggiungimento dei target consigliati dalle linee guida alla necessità di rispondere alle esigenze dei singoli pazienti ed al loro benessere, riassunte nell'espressione "terapia individualizzata". Infatti bambini, donne in gravidanza, atleti possono mostrare necessità differenti, anche se dalle evidenze attuali un target superiore a 12 g/dl non sembra giustificato neanche in questa tipologia di soggetti. Nello stesso tempo appare possibile anche parlare di "anemia tollerabile" in tutte quelle situazioni cliniche acute ed intercorrenti nelle quali un eccessivo aumento dei livelli di Hb potrebbe associarsi ad un aumento del rischio trombotico (interventi chirurgici, traumi, pazienti in terapia intensiva).

Le attuali evidenze quindi sottolineano la possibilità di procurare un danno o comunque nessun effetto benefico quando vengono raggiunti target più elevati dei livelli di Hb, senza ottenere un miglioramento reale della qualità della vita.

### **Bibliografia**

Kidney International Supplements (2012) 2, 279; doi:10.1038/kisup.2012.37  
<http://www.kidney-international.org>

### **Anemia nel paziente neoplastico**

L'eziologia dell'anemia nel paziente neoplastico è multifattoriale e alla sua patogenesi concorrono i meccanismi della malattia infiammatoria cronica, il tipo di neoplasia, le alterazioni qualitative e quantitative dei progenitori eritropoietici dovute ai trattamenti antiblastici, le eventuali perdite ematiche, l'emolisi, l'infiltrazione midollare da parte delle cellule tumorali e i deficit nutrizionali. Per questi motivi, l'anemia correlata alla chemioterapia, rappresenta uno dei più frequenti problemi ematologici nel paziente con patologia neoplastica. I sintomi più comuni nel paziente anemico sono l'astenia, la dispnea e il deterioramento delle funzioni cognitive, e la loro gravità è correlata al livello di emoglobina e alle riserve funzionali d'organo. L'eritropoiesi subisce inoltre gli effetti tossici sia della radioterapia sia della chemioterapia; infatti, in più del 75% dei pazienti trattati con tali modalità terapeutiche si osserva un'anemia di grado lieve-moderato (grado 1-2). Per quanto riguarda quest'ultima, soprattutto i composti a base di platino, i taxani, gli alcaloidi della vinca, gli inibitori delle topo-isomerasi, in funzione della schedula di somministrazione, della durata del trattamento e dell'intensità di dose, inducono una significativa riduzione della sopravvivenza della linea eritroide (da 120 a 60-90 giorni). In particolare, nel 60% dei pazienti trattati con platino si riscontra un'anemia lieve moderata (grado 1-2) e nel 15% dei casi un'anemia di grado 3-4, poiché il platino, oltre agli effetti comuni agli altri chemioterapici, riduce la sintesi endogena di eritropoietina danneggiando le cellule tubulari renali; ciò giustifica la risposta più rapida di questi pazienti all'eritropoietina ricombinante. Anche i farmaci di nuova generazione possiedono importanti effetti sull'eritropoiesi: circa il 90% dei pazienti con neoplasie stromali gastrointestinali (gastrointestinal stromal tumors, GIST) trattati con imatinib presenta anemia e nel 10% dei casi l'anemia è di grado 3-4. In modo analogo, il 26% dei pazienti trattati con sunitinib per un carcinoma renale metastatico presenta anemia sintomatica, mentre la percentuale di anemia di grado 3-4 con temsirolimus è del 9%. Per quanto riguarda i tumori solidi, circa il 50% dei pazienti è anemico già alla diagnosi e, secondo un'analisi italiana condotta su oltre 1700 pazienti, il 30-70% di essi sviluppa un'anemia

nel corso della storia naturale della malattia. Evidenze cliniche e sperimentali sembrano suggerire che l'anemia, indotta o aggravata dal trattamento, abbia un impatto negativo sulla prognosi, indipendentemente dal tipo di neoplasia. Risultati di studi retrospettivi e prospettici su pazienti con neoplasie della testa e del collo, sottoposti a radioterapia o a chemio-radioterapia, hanno evidenziato che l'anemia potrebbe essere correlata a una riduzione della sopravvivenza globale. In un numero consistente di studi è stata inoltre documentata la correlazione inversa tra livelli di emoglobina e qualità di vita nel paziente oncologico.

E' stata condotta un'indagine europea sull'anemia da cancro (The European Cancer Anemia Survey, ECAS), con l'intento di documentare incidenza, prevalenza, gravità e management dell'anemia in una popolazione europea rappresentativa di malati oncologici. Nello specifico, sono stati approfonditi l'effetto dell'anemia lieve-moderata (valori di Hb compresi tra 10 e 12 g/dl) sul performance status dei pazienti e la modalità di trattamento. I ricercatori partecipanti allo studio hanno definito "anemia" come la presenza di un valore di emoglobina inferiore a 12,0 g/dl, classificandola in lieve (11,9-10,0 g/dl), moderata (9,9-8,0 g/dl), o grave (< 8,0 g/dl), indipendentemente da età o sesso, sulla base dei criteri adottati dal National Cancer Institute (NCI) e dall'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Dei 14.520 pazienti per i quali erano disponibili i valori di laboratorio al momento dell'arruolamento, il 39,3% era anemico. In particolare, livelli di emoglobina < 12 g/dl sono stati documentati, al momento della diagnosi, nel 52,5% di 2884 pazienti affetti da neoplasie ematologiche e nel 41% di 10.780 pazienti con tumori solidi. Il 61,1% dei pazienti che erano anemici non ha ricevuto, nello studio, una cura per l'anemia. Nel 38,9% dei pazienti che hanno ricevuto una cura per l'anemia, il trattamento più frequente è stato la somministrazione di epoetina in combinazione o meno con terapia marziale e/o trasfusioni (17,4%). Il valore medio di emoglobina per iniziare un trattamento per l'anemia è stato 9,7 g/dl. L'incidenza e la prevalenza dell'anemia sono pertanto elevate. Fino agli anni Novanta le trasfusioni di globuli rossi hanno rappresentato l'unica opzione terapeutica per l'anemia correlata al cancro. Tuttavia, la procedura non è mai stata scevra da rischi: le emazie concentrate, ottenute da sangue intero, contengono sino a 3 miliardi di leucociti, potenzialmente responsabili di reazioni febbrili non emolitiche e di immunizzazione verso antigeni del sistema HLA (human leukocyte antigen); questi stessi leucociti possono provocare infezioni virali veicolando Cytomegalovirus, in grado di replicarsi poi nell'ospite. Tra le altre complicanze potenzialmente letali si colloca il rischio infettivo delle trasfusioni (HCV, HIV, HBsAg), che è sempre presente nonostante i controlli su donatore e unità di sangue, e la graft-versus-host disease (GvHD), legata alla contaminazione leucocitaria della trasfusione. Per prevenire gli eventi avversi da contaminazione leucocitaria vengono utilizzati filtri ad alta efficienza, che riducono il più possibile il numero dei leucociti residui. Considerando la carenza di sacche di sangue e i rischi legati alla procedura, in mancanza di alternative terapeutiche, il trattamento dell'anemia lieve-moderata è stato per anni trascurato, riservando le trasfusioni a pazienti con valori di emoglobina significativamente ridotti (7-8 g/dl), a pazienti con anemia sintomatica o con specifiche co-morbilità (anziani, cardiopatici, broncopneumopatici). La necessità di individuare trattamenti alternativi è derivata dall'aumento dell'incidenza di anemia lieve-moderata, conseguente all'impiego di chemioterapici di nuova generazione, e all'evidenza clinica che questa, in quanto ritenuta non clinicamente significativa, ha un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente oncologico. Nel 1993 la Food and Drug Administration americana ha approvato l'uso dell'eritropoietina umana ricombinante (recombinant human erythropoietin, rHuEPO) per il trattamento dell'anemia nel paziente oncologico. La percentuale di risposta a rHuEPO è approssimativamente del 50%. Tra le cause di mancata risposta si ricorda il deficit funzionale di ferro, caratterizzato da alterata e inadeguata mobilizzazione del ferro in

presenza di depositi normali o aumentati. Il miglior metodo attualmente disponibile per individuare il deficit funzionale di ferro è la determinazione della percentuale di saturazione della transferrina (sideremia/total iron binding capacity, %). Una saturazione della transferrina < 20% depone per un deficit funzionale di ferro. In tale setting di pazienti vi è l'indicazione a procedere alla supplementazione marziale per via endovenosa. Nel 2006, una rassegna Cochrane ha raccolto i dati relativi a 9353 pazienti oncologici arruolati nell'ambito di 57 studi nei quali epoetine e darbepoetina alfa sono state somministrate per prevenire o trattare l'anemia. Tra i dati raccolti è stata evidenziata una minore richiesta di trasfusioni di sangue da parte dei pazienti trattati con rHuEPO, con un trend a favore del miglioramento della qualità di vita. Tuttavia, non è stata segnalata una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza tra pazienti trattati con agenti stimolanti l'eritropoiesi (erythropoiesis stimulating agents, ESA) e pazienti trattati con placebo. In ogni caso il rischio relativo di eventi tromboembolici (attacco ischemico transitorio, ictus cerebrale, embolia polmonare, trombosi venosa profonda e infarto miocardico) è risultato maggiore nei pazienti trattati con ESA rispetto ai controlli (rischio relativo 1,67; IC al 95% 1,35-2,06). E' certo, come dimostra la stessa indagine ECAS, che molti pazienti eleggibili al trattamento con epoetine o darbepoetina, sulla scorta di valori di emoglobina <10 g/dl, non vengono trattati per l'anemia in corso di chemioterapia, anche per mancanza di risorse di ordine finanziario. Numerosi studi randomizzati supportano l'impiego di tali farmaci nel trattamento dell'anemia cancro-correlata, poichè essi riducono la richiesta di trasfusioni e incrementano i valori di emoglobina. Tuttavia, attualmente non è chiaro se l'uso di fattori di crescita per la serie rossa dia un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti trattati, come dimostrato in recenti studi, considerando i rischi tromboembolici e la possibilità che siano presenti recettori per l'eritropoietina con conseguente proliferazione delle cellule tumorali. Dunque, non vi è sufficiente evidenza per ribadire il vantaggio in termini di rapporto costo/efficacia di questo tipo di trattamento e comunque dimostrato che il trattamento con ESA induce nel paziente oncologico in trattamento chemioterapico un significativo **miglioramento della qualità di vita.**

### **Bibliografia**

- Bohlius J, Weingart O, Trelle S, Engert A. Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin—an updated overview. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(3):152-64.
- Bernardo G, Aglietta M, Amadori D, et al. Prevalence of anemia in oncologic patients treated with chemotherapy. Italian survey at the national level. *Recenti Prog Med* 2001;92(10):580-8.
- Leyland Jones B; BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4(8):459-60.
- Abels RI. Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patient who have cancer. *Semin Oncol* 1992;19(3 suppl 8):29-35.
- Aapro M, Abraham I, Bokemeyer C, et al. The background and methodology of the Anemia Cancer treatment (A.C.T.) study: a global retrospective study of practice patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients and their congruence with evidence-based guidelines. *Support Care Cancer* 2008; 16(2): 193-200.
- Ludwig H, Van Belle S, Schrijvers, D et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293-306.

### **Anemia nel paziente ematologico: Linfomi e Mielomi**

L'anemia è una complicanza molto frequente nei pazienti affetti da Linfoma e Mieloma Multiplo; alla diagnosi circa il 30-40 % dei pazienti affetti da Linfoma e circa il 70% dei pazienti affetti da Mieloma sono affetti da anemia e molti sintomi ad essa correlati sono

importanti nella gestione del paziente. Per molto tempo la trasfusione di globuli rossi è stata l'unico presidio utile per il trattamento dell'anemia ma con la disponibilità delle proteine eritropoietiche (erythropoiesis stimulating agents o ESA), a partire dal 1990, è stato chiaramente dimostrato che eritropoietina e darbepoietina riducono il bisogno trasfusionale in pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia. Alcuni studi[1,2] hanno inoltre dimostrato come, in questi pazienti, il valore ottimale dell'emoglobina sia un valore maggiore di 12 gr/dl poiché con un aumento dell'emoglobina da 10 a 12 gr/dl si osservava un miglioramento della *fatigue* e della Qualità di vita. Le linee guida dell'EORTC del 2006[3] confermano l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti eritropoietici nei pazienti con anemia chemioindotta.

Le raccomandazioni delle società americane ASCO e ASH pubblicate su *Blood*[4] e *Journal of Clinical Oncology*[5] nel 2008 raccomandano l'uso delle eritropoietine o della darbepoietina come opzione terapeutica nei pazienti con Linfoma o Mieloma con anemia da chemioterapia con un valore di emoglobina inferiore a 10 gr/dl con lo scopo di aumentare il valore dell'emoglobina e ridurre il fabbisogno trasfusionale; l'impiego invece in pazienti non sottoposti a chemioterapia è da evitare. Per i pazienti con anemia meno severa (valore di emoglobina tra 10 e 12 gr/dl), la decisione di utilizzare gli ESA dovrebbe essere determinata dalla valutazione clinica (soprattutto cardiaca e polmonare). La dose di eritropoietina approvata da FDA è 150 U/Kg tre volte settimana o 40.000 U settimana sottocute; la dose di darbepoietina è invece 2.25 mcg/Kg settimana o 500 mcg ogni 3 settimane. In assenza di miglioramento dopo 4 settimane (aumento dell'emoglobina maggiore di 1 gr/dl) la dose può essere incrementata a 300 U/Kg 3 volte settimana o 60.000 U a settimana con la eritropoietina e a 4.5 mcg/ settimana con la darbepoietina. Il trattamento deve essere continuato per 6-8 settimane anche in assenza di risposta intesa come incremento dell'emoglobina di 1-2 gr/dl o riduzione del fabbisogno trasfusionale; un ulteriore aumento della dose di eritropoietina o darbepoietina, nei pazienti non responsivi dopo 8 settimane, non è utile ed è necessario indagare su altre cause di anemia (progressione neoplastica, carenza marziale, etc.). Il valore target di emoglobina da raggiungere è 12 gr/dl e raggiunto tale valore il dosaggio dell'EPO deve essere adattato per mantenere stabile questo valore. Si consiglia inoltre una riduzione della dose del 25% della dose di eritropoietina e del 40% della dose di darbepoietina quando l'emoglobina raggiunge i 12 gr/dl o si verifica un incremento maggiore di 1 gr/dl in una settimana. Una raccomandazione che emerge dalle linee guida ASCO e ASH è quella di ridurre l'infiltrazione neoplastica midollare in pazienti con Mieloma e Linfoma prima di iniziare la terapia con ESA.

### Bibliografia:

1. Demetri GD, Kris M, Wade J et al. Quality of life in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from prospective community oncology study. Procrit study group. *J Clin Oncol* 1998;16:3412-25
2. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:489-98
3. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258-70
4. Douglas R, Somerfield M, Hagerty K et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood* 2008;111:25-41
5. Douglas R, Somerfield M, Hagerty K et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2008;26:132-149

## Anemia nel paziente ematologico: Sindromi Mielodisplatiche

L'eritropoietina e in generale gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) sono uno "standard care" da più di 10 anni nelle Sindromi Mielodisplatiche. Una metanalisi del 2007[1] indica che il trattamento con eritropoietina ( a dosi di 40.000-80.000 U settimana) induce una risposta eritroide nel 27% dei pazienti e che questa risposta è significativamente migliore se si prolunga il trattamento per più di 20 settimane. Una ulteriore analisi di lavori più recenti[2] ha confermato che un valore di eritropoietina sierica inferiore a 500 mUI/ml è predittivo della risposta e che i pazienti con Sindrome Mielodisplastica candidati a trattamento con eritropoietina devono essere avviati precocemente a tale terapia e ricevere alte dosi. Negli ultimi anni anche la darbepoietina è stata utilizzata nelle Sindromi Mielodisplatiche; la darbepoietina presenta una glicosilazione che rallenta la clearance del farmaco, allungando l'emivita e permettendo un'unica somministrazione settimanale o a settimane altern.. Recenti pubblicazioni[3-4] hanno dimostrato che i pazienti con Sindromi Mielodisplatiche trattati con eritropoietina hanno una sopravvivenza più lunga dei pazienti trasfusi; inoltre il timore che si incrementino gli eventi trombotici non sembra fondato per le Sindromi Mielodisplatiche, sempre che le eritropoietine vengano impiegate come agenti singoli e non in associazione con altri farmaci che possano incrementare la tendenza trombotica dei pazienti. Pertanto le raccomandazioni della Società Italiana di Ematologia (SIE), della Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) e del Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) indicano che i pazienti con Sindrome Mielodisplastica con IPSS basso o Intermedio-1, livello di emoglobina inferiore a 10 gr/dl e un livello di eritropoietina sierica inferiore a 500 mUI/ml devono essere trattati con ESA( eritropoietina alpha, eritropoietina beta o darbepoietina)(**grado B**). Il dosaggio utilizzato è un dosaggio fisso (non in rapporto al peso corporeo) ed è di 60.000-80.000 U di eritropoietina a settimana in 1 o 2 somministrazioni(**grado A**) o 300 mcg di darbepoietina a settimana (**grado B**); la durata del trattamento deve essere di almeno 12 settimane (**grado B**) e possibilmente per più di 20 settimane(**grado B**). Durante la somministrazione di eritropoietina dovrebbe essere considerata una terapia marziale nei pazienti con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Se il paziente risponde alla terapia con eritropoietina si deve ridurre la dose ( o la frequenza di somministrazione) fino al dosaggio più basso in grado di mantenere un valore di emoglobina tra 10 e 12 gr/dl.

### Bibliografia:

1. Ross SD, Allen E, Probst Ca, et al. A systematic review and meta-analysis efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Oncologist* 2007;12:1264-73
2. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol* 2008;87:527-36
3. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008;111:574-82
4. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I. et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3607-13
5. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G. et al. Evidence and consensus-based guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002;87:1286-306
6. Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E et al. Clinical management of myelodysplastic syndrome: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leukemia Res* 2010;43:1576-88

**Anemia nel paziente in terapia con antivirali per epatite cronica HCV-correlata.***Eritropoietina e duplice terapia*

Il controllo ematochimico della emoglobina sierica deve essere eseguito ad intervalli di 10-15 gg nel primo mese ed ad intervalli di 4 settimane fino a termine terapia e/o secondo valutazioni cliniche.

La somministrazione di eritropoietina è consigliata per valori di Hgb  $\leq 10$  gr/dl indipendentemente dal sesso o per riduzione di valori di emoglobina  $\geq 3$  gr/dl negli uomini o  $\geq 2.5$  gr/dl nelle donne rispetto ai valori basali.

La dose di eritropoietina è di 40000 UI/settimana. E' previsto un aumento del dosaggio di eritropoietina a 60000 UI/settimana se i valori di emoglobina non aumentano di almeno 1 gr/dl entro il successivo controllo ematochimico.

In caso di eccessivo incremento dei valori di emoglobina ( $\geq 12.5$  gr/dl), l'eritropoietina non deve essere somministrata alla settimana successiva ma dopo due settimane alla dose di 20000 UI/settimana. Nelle settimane successive, il dosaggio della eritropoietina deve essere personalizzato tra 20000 e 60000 UI/settimana al fine di contenere i valori di emoglobina tra 10gr/dl e 12.5 gr/dl.

Il trattamento con eritropoietina deve essere interrotto se dopo incremento di eritropoietina a 60000 UI/settimana non si ottiene un incremento di almeno 1 gr/dl.

*Trattamento della anemia durante la triplice terapia con Boceprevir/Telaprevir*

Durante la fase di lead in (interferone peghilato + ribavirina) nelle prime 4 settimane, il controllo dell'emocromo deve essere eseguito dopo la seconda somministrazione di interferone peghilato (a metà della II settimana di trattamento);

A che valori di emoglobina iniziare:

- per valori di emoglobina (Hgb)  $\leq 10.5$  gr/dl o riduzione di almeno 3 gr/dl rispetto al basale si consiglia iniziare la somministrazione di eritropoietina 40.000 IU sottocute a settimana.

Durante l'assunzione del Boceprevir/Telaprevir, i valori di Hgb devono essere controllati come segue:

- ogni 7 giorni durante il primo mese di Boceprevir/Telaprevir;
- ogni 10 giorni durante il secondo mese di Boceprevir/Telaprevir ed ogni 15 giorni a seguire.

*a. Pazienti che assumevano già eritropoietina*

Per valori di Hgb  $\leq 10$  gr/dl si dovrà procedere alla riduzione della dose di ribavirina (200-400 mg/die); per valori di Hgb  $\leq 8.5$  gr/dl si potrà procedere ad emotrasfusione e/o sospensione della ribavirina; per valori di Hgb  $\leq 7.5$  gr/dl è prevista l'interruzione del trattamento.

*b. Pazienti naive alla eritropoietina*

Per valori di Hgb  $\leq 10$  gr/dl si dovrà procedere alla riduzione della dose di ribavirina (200-400 mg/die); per persistenza di valori di Hgb  $\leq 10$  gr/dl si deve iniziare la somministrazione di eritropoietina 40.000 IU/wk sc.; per valori di Hgb  $\leq 8.5$  gr/dl si potrà procedere ad emotrasfusione e/o sospensione della ribavirina e, se non già attuata, alla associazione della eritropoietina (40.000 IU/wk sc.). Per i pazienti con valori di emoglobina  $\leq 7.5$  gr/dl è prevista l'interruzione del trattamento.

N.B1. In corso di trattamento con eritropoietina i valori ideali di emoglobina devono essere mantenuti tra 10 e 12 gr/dl e non devono superare i 12.5 gr/dl).

**Bibliografia**

1. Asselah T, Estrabaud E, Bieche I et al. Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. *Liver Int* 2010; 30: 1259-1269.

2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975–982.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958–965.
4. Jacobson IM, Brown Jr RS, Freilich B et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007; 46:971–981.
5. Jacobson IM, Brown Jr RS, McCone J et al. Impact of weight-based ribavirin with peginterferon alfa-2b in African Americans with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology* 2007; 46: 982–990.
6. F. Stickel, B. Helbling, M. Heim, A. Geier, C. Hirschi, B. Terziroli, K. Wehr, A. De Gottardi, F. Negro, T. Gerlach. Critical review of the use of erythropoietin in the treatment of anaemia during therapy for chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, 2012; 19: 77–87.
7. Pawlotsky JM. The results of phase III trials with telaprevir and boceprevir presented at the Liver Meeting 2010: a new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending. *Gastroenterology* 2011; 140: 746–760.
8. Anemia During Treatment With Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin and Boceprevir: Analysis From The SPRINT-2 Trial. Mark S. Sulkowski, Fred Poordad, Michael P. Manns, Jean-Pierre Bronowicki, K. Rajender Reddy, Stephen A. Harrison, Nezam H. Afdhal, Heather L. Sings, Lisa D. Pedicon, Kenneth J. Koury, Vilma Sniukiene, Margaret H. Burroughs, Janice K. Albrech, Clifford A. Brass, Ira M. Jacobson.
9. PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C RECEIVING BOCEPREVIR PLUS PEGINTERFERON/RIBAVIRIN  
Fred Poordad, Eric J. Lawitz, K. Rajender Reddy, Nezam H. Afdhal, Christophe Hézode, Stefan Zeuzem, Samuel S. Lee, Jose Luis Calleja, Robert S. Brown, Jr, Antonio Craxi, Heiner Wedemeyer, Weiping Deng, Kenneth Koury, Navdeep Boparai, Lisa D. Pedicone, Margaret Burroughs, Janice Wahl, Clifford A. Brass, Janice K. Albrecht, Mark S. Sulkowski. *EASL 2012. Abstract 1419*

**INDICAZIONI**

Principio attivo	EPOETINA ALFA / zeta		EPOETINA BETA	EPOETINA THETA	DARBEPOETINA	METOSSIPeGepoBETA
	originator	biosimilar				
NEFROLOGIA: anemia associata a IRC	Nome comm. adulti	***	Neorecomon	Eporatio	Aranesp	Mircera
	ped.	X	X	X	X	X
	dialisi	NO	NO	NO	X(>11)	NO
	adulti	X	X	X	X	X
	ped.	NO	NO	NO	X(>11)	NO
	dialisi	X	X	X	X(>11)	NO
Anemia da chemioterapia in tumori non mieloidi	adulti	X	X	X	X	NO
	ped.	X1	NO	NO	NO	NO
	ped.	X1	NO	NO	NO	NO
	adulti	X	X	NO	NO	NO
	ped.	X1	NO	NO	NO	NO
	adulti	X	NO	NO	NO	NO
Programma di predonazione	adulti	X1	X1	NO	NO	NO
	ped.	X	X	NO	NO	NO
	adulti	X1	NO	NO	NO	NO
	ped.	X	NO	NO	NO	NO
	adulti	X1	NO	NO	NO	NO
	ped.	X	NO	NO	NO	NO
Riduzione trasfusioni chirurgica ortopedica	adulti	X1	X1	NO	NO	NO
	ped.	X2	NO	NO	NO	NO
	adulti	X2	X2	NO	NO	NO
	ped.	X2	NO	NO	NO	NO
	adulti	X2	NO	NO	NO	NO
	ped.	X2	NO	NO	NO	NO
Sindromi mielodisplastiche	adulti	X2	X2	NO	NO	NO
	ped.	X2	NO	NO	NO	NO
Epatite Cronica HCV	adulti	X2	X2	NO	NO	NO
	ped.	X2	NO	NO	NO	NO
Infezione HIV	adulti	X2	X2	NO	NO	NO
	ped.	X2	NO	NO	NO	NO

\*\*\*: Binocrit; Abseamed; Eritropoietina alfa Hexal

**POSOLOGIA**

IRC non in dialisi IRC in emodialisi	50 UI/Kg/ 3 volte settimana Incrementi 25 UI/Kg	sc:3 x 20 UI/Kg / settimana ev:3x40 UI/Kg / settimana Incrementi ogni 4 settimane	sc: 20 UI/Kg 3 volte settimana ev: 40 UI/Kg 3 volte settimana Incrementi ogni 4 settimane	0,45 mcg/Kg / settimana Eventuali incrementi del 25% ogni 4 settimane.	Pz. non in ter. con ESA: 1,2 mcg/Kg 1 volta al mese. Aumenti del 25% ogni 4 settimane fino a target.
	50 UI/Kg/ 2 volte settimana Incrementi 25 UI/Kg	Incrementi ogni 4 settimane	Incrementi ogni 4 settimane		
IRC in dialisi peritoneale	Rivalutazione ogni 4 settimane	Incrementi ogni 4 settimane	Incrementi ogni 4 settimane	Incrementi ogni 4 settimane	Incrementi ogni 4 settimane
Anemia da chemioterapia in tumori non mieloidi	150 UI/3 volte settimana Se dopo 4 settimane incremento Hb < 1 g/dl o reticolociti < 40.000	sc:450 UI/Kg 1 volta settimana Se dopo 4 settimane incremento Hb < 1g/dl, considerare raddoppio. Se dopo 4 settimane incremento Hb < 1g/dl, sospendere.	20.000 UI 1 volta settimana. Se dopo 4 settimane incremento Hb<1 g/dl 40.000 UI, se dopo altre 4 settimane Hb< 1g/dl, 60.000 UI. Se incremento Hb <1g/dl, sospendere.	2,25 mcg /Kg / settimana Rivalutare ogni 4 settimane. Se dopo 9 settimane la risposta è inadeguata, valutare la sospensione.	
	300 UI /Kg/ 3 volte settimana. Se dopo 4 settimane incremento Hb < 1 g/dl o reticolociti < 40.000 sospendere.	Incrementi 25 UI/Kg	Incrementi ogni 4 settimane	Incrementi ogni 4 settimane	Incrementi ogni 4 settimane

**Obiettivo terapeutico:** Hb tra 10 e 12 g/dl (ped: 9,5-11,5).

**Rivalutazione** ogni 4 settimane. Evitare valori di Hb > 13 g/dl

Se incrementi di Hb superiori a 2 g/dl in un mese, ridurre la dose di circa il 25%.

## NEFROLOGIA

## ALLEGATO B

Diagnosi di anemia. Maschi adulti ed età >15 aa = Hb<13g/dl . Femmine adulte ed età < 15 aa = Hb< 12 g/dl.  
 Valutazione Ferro: se ferritina < 500 mcg/L e transferrina saturazione  $\leq$  30%: somministrazione Fe (os /ev).  
 Hb < 10 g/dl : valutare la somministrazione di ESA. Hb < 9 g/dl: somministrare ESA.  
 Target terapeutico: Hb 10 - 12 g/dl. Non superare Hb 13 g/dl.  
 Nei pazienti iporesponsivi attenta valutazione delle cause possibili, evitando alti dosaggi.  
 Scelta dell'ESA, via di somministrazione, frequenza:valutare stadio CKD, tipo dialisi, tollerabilità, preferenze del paziente.

## ONCOLOGIA

Trattamento con ESA, in corso di chemioterapia, se Hb 8 – 10 g/dl.  
 Se Hb < 8 g/ dl: emotrasfusione con emazie concentrate.  
 Dosi:  
 Epo alfa o epo zeta : 10.000 UI x 3/settimana. o 40.000 /settimana  
 Epo beta: 10.000 x 3 /settimana o 30.000 / settimana.  
 Darbeopetina: 150 mcg (2,25 mcg/kg) una volta /settimana, o 500 mcg(6,75 mcg/kg) / ogni 3 settimane.  
 Se dopo 4 settimane incremento < 1 g/dl: raddoppiare dosaggio.  
 Target: max Hb = 12 g/dl. Raggiunto il target: riduzione dose 25-50%.  
 Sospensione terapia : dopo 4 settimane dal termine chemioterapia.

## EMATOLOGIA

Mieloma Multiplo e Linfoma

Trattamento con ESA: Hb < 10 g/dl in corso di chemioterapia.  
 Dosi: EPO 150UI/kg/x3 settimana o 40.000 /settimana. Darbeopetina: 2,25 mcg/kg/settimana o 500 mcg/ ogni 21 gg.  
 Incremento Hb < 1 g/dl dopo 4 settimane: valutare raddoppio dosaggio(EPO 300UI/kgx3/sett. o 60.000UI/sett., darbeopetina 4,5 UI/kg/sett.).  
 Rivalutazione dopo 6-8 settimane. Non responders dopo 8 settimane: valutare sospensione terapia e rivalutare cause.  
 Target: Hb 12 g/dl . Per il mantenimento di tale valore valutare riduzione dose di EPO 25% e darbeopetina 40%.

Sindromi Mielodisplastiche (SMD)

Trattamento con ESA di SMD con IPSS basso o intermedio : Hb<10 g/dl \*.  
 Dosaggio fisso: EPO(alfa-beta) 60.000-80.000 UI/settimana in 1 o 2 somministrazioni;

Durata: almeno 12 settimane, fino a 20. In caso di risposta inefficace, valutare sospensione ESA.  
 Se risposta positiva: ridurre la dose fino al dosaggio più basso che permetta di mantenere Hb tra 10 e 12 g/dl.

\*: N.B.: se il dosaggio di eritropoietina endogena è > 500 mUI/ml, la terapia con ESA ha bassa probabilità di risposta.

## TERAPIA ANTIVIRALE IN CORSO DI EPATITE HCV-CORRELATA

Duplica terapia(PEG-IFN, RBV)

Il controllo della Hb va effettuato ogni 2 settimane nel primo mese e ogni 4 settimane fino a termine di terapia .  
 Trattamento: Hb < 10 g/dl o per riduzioni della Hb  $\geq$  3 g/dl negli uomini e  $\geq$  2,5 g/dl nelle donne.  
 Dose iniziale EPO: 40.000 UI/settimana con incremento fino a 60.000 se aumento Hb < 1 g/dl al controllo successivo. Se aumento di Hb < 1 g/dl a 60.000 UI/settimana , sospendere il trattamento.  
 Se Hb  $\geq$  12,5 g/dl, somministrare dopo 2 settimane 20.000 UI.  
 Personalizzare il dosaggio per mantenere Hb tra 10 e 12,5 g/dl.

Tripla terapia (PEG-IFN, RBV, boceprevir/telaprevir)

Pazienti già in terapia con EPO: se Hb  $\leq$  10 g/dl ridurre RBV; se  $\leq$  8,5 g/dl, trasfusione e/o ridurre RBV; se  $\leq$  7,5g/dl, interrompere trattamento.  
 Pazienti naive a EPO: se Hb  $\leq$  10 g/dl ridurre RBV; se persistenza Hb  $\leq$  10g/dl, EPO 40.000 UI/settimana; se Hb  $\leq$  8,5 g/dl, emotrasfusione e/o sospensione RBV e, se non già attuata terapia con EPO, 40.000 UI/settimana; se Hb  $\leq$  7,5 g/dl, interrompere trattamento.  
 Target: Hb tra 10 e 12,5 g/dl, Non superare i 12,5 g/dl.