



ALLEGATO 2

Sintesi delle virtù terapeutiche dei farmaci con ESA in funzione della loro efficacia relativa e del loro costo per il SSN

ERITROPOIETINE

in assenza di specifiche indicazioni o controindicazioni

L'eritropoietina 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. 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 struttura aminoacidica identica 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),

EPO zeta biosimile è invece commercializzata con il nome di Retacrit® (Hospira). Poiché i procedimenti di produzione per le due molecole sono diversi, anche le rispettive proteine terapeutiche non possono essere considerate identiche. Pertanto è stato necessario per le ditte farmaceutiche presentare alla Commissione Europea dossier registrativi specifici: uno per il biosimile EPO alfa, l'altro per il biosimile EPO zeta.

| Durata di azione | INN (nome internazionale) | Nome commerciale | Protezione commerciale | Via |
|------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|--------|
| Breve | Epoetin alfa | Eprex | originatore | ev, sc |
| Breve | Epoetin alfa | Binocrit | biosimilare | ev, sc |
| Breve | Epoetin zeta | Retacrit | biosimilare | ev, sc |
| Breve | Epoetin beta | Neorecormon | originatore | ev, sc |
| Breve | Epoetin teta | Eporatio | originatore | ev, sc |
| Lunga | Darbepoetin alfa | Aranesp | originatore | ev, sc |
| Ultralunga | MetossiPEG-Epoetin beta | Mircera | originatore | ev, sc |

Con la pubblicazione della determinazione 2 aprile 2019 sulla Gazzetta Ufficiale n. 92 del 18 aprile 2019 e successiva determinazione 16 settembre 2019 sulla Gazzetta Ufficiale n. 233 del 4 ottobre 2019 è stato aggiornato il piano terapeutico Aifa per la prescrizione Ssn di eritropoietine (ex nota 12). In particolare, è stata aggiunta l'indicazione per il trattamento dell'anemia sintomatica in adulti con sindromi mielodisplastiche, per il quale sono ora indicati i principi attivi eritropoietina alfa, eritropoietina zeta.

| ERITROPOIETINE - Indicazioni registrative | | | α | α | Z | β | θ | Darb | PEG |
|--|------------------|------------------------|----------|-----------|-----------|-------------|----------|-------------|---------|
| INN (nome internazionale) | Nome commerciale | Protezione commerciale | Epex | Binocrit, | Retacrit, | Neorecormon | Eporatio | Aranesp | Mircera |
| Epoein alfa | Epex | originatore | | | | | | | |
| Epoein alfa | Binocrit | biosimilare | | | | | | | |
| Epoein zeta | Retacrit | biosimilare | | | | | | | |
| Epoein beta | Neorecormon | originatore | | | | | | | |
| Epoein teta | Eporatio | originatore | | | | | | | |
| Darbepoein alfa | Aranesp | originatore | | | | | | | |
| MetossiPEG-Epoein beta | Mircera | originatore | | | | | | | |
| Durata di azione | | | Breve | | | | Lunga | Ultra lunga | |
| NEFROLOGIA | | | | | | | | | |
| 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. | | | ev, sc | ev, sc | ev, sc | ev, sc | | | |
| 1. Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici. | | | | | | ev, sc | | ev, sc | |
| 1. Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti. | | | | | | | ev, sc | | ev, sc |
| NEONATOLOGIA | | | | | | | | | |
| 2. Prevenzione dell'anemia dei neonati prematuri con un peso alla nascita compreso tra 750 e 1500 g e con un periodo di gestazione inferiore a 3-4 settimane. | | | | | | sc | | | |
| ONCOEMATOLOGIA | | | | | | | | | |
| 3. 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, come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia). | | | sc | sc | sc | | | | |
| 3. Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumore non mieloide sottoposti a chemioterapia. | | | | | | sc | sc | sc | |
| 3. Trattamento dell'anemia sintomatica (concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dL), in adulti con sindromi mielodisplastiche (MDS) primarie a rischio basso o intermedio-1 e con bassa eritropoietina sierica (< 200 mU/mL). | | | sc | | sc | | | | |
| CHIRURGIA | | | | | | | | | |
| 4. Aumentare la produzione di sangue autologo nei pazienti facenti parte di un programma di predonazione autologa. L'impiego per tale indicazione deve essere valutato in rapporto al noto rischio di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere effettuato solo in pazienti non sideropenici con anemia moderata (emoglobina (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l)), quando le tecniche di risparmio di sangue non siano disponibili o siano insufficienti e l'intervento programmato di chirurgia elettiva maggiore richieda un elevato quantitativo di sangue (4 o più unità di sangue per le donne, 5 o più unità per gli uomini). | | | ev | ev | ev, | ev, sc | | | |
| 4. 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. Limitare l'uso ai pazienti con anemia moderata (Hb 10-13 g/dl) non facenti parte di un programma di predonazione autologa e per i quali si preveda una perdita ematica di 900-1800 ml. | | | sc | sc | sc | | | | |

| Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura L. 648/96 | Eprex | Binocrit | Retacrit | Neorecormon | Eporatio |
|---|--------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| 1. Utilizzo nel trattamento dell'anemia (Hgb < 10 g/dl o riduzione dell'emoglobina > 2 g/dl durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato per il trattamento dell'infezione cronica da HCV e che presentano risposta virologica alla terapia. | X | | | X | |
| 2. In pazienti HIV pluritrattati con anemia (Hgb < 8,5 g/dl) nei quali l'uso dei farmaci anemizzanti è l'unica alternativa terapeutica. | X | | | X | |
| 3. Sindromi mielodisplastiche (MDS) | X | X | X | X | |
| 4. Anemia refrattaria (AR), con sideroblasti (RARS) e senza sideroblasti (RA) | | | | X | |