

PROTOCOLLO FARMACI BIOSIMILARI

PREMESSA

I farmaci di origine biologica e biotecnologica presentano una complessità maggiore dei farmaci di sintesi, per quanto riguarda la struttura fisico-chimica. Sono costituiti da proteine ottenute per mezzo di tecniche di DNA ricombinante, originate da linee cellulari geneticamente modificate, in grado di trascrivere la proteina di interesse farmacologico che, una volta purificata, può essere utilizzata per la somministrazione nell'uomo. Se da un lato un vasto numero di farmaci biotecnologici è in fase di sviluppo clinico, dall'altro la prima generazione di farmaci biologici si sta rapidamente avvicinando alla scadenza brevettuale o l'ha già superata. Copie di questi farmaci biotecnologici, non più soggetti a copertura brevettuale, possono quindi essere prodotte e commercializzate da industrie farmaceutiche, secondo procedure e normative espresse da linee guida internazionali, e sono denominate "biosimili" (farmaci biologici simili, ma non identici, ai farmaci biologici originali brevettati). Per arrivare all'AIC di un biosimilare, EMA ha sviluppato un approccio regolatorio innovativo esplicitato nelle linee guida della direttiva 2001/83CE modificata dalla successiva Direttiva 2004/27/CE. Le autorità regolatorie non hanno ritenuto applicabile ai farmaci biosimili la legislazione vigente per i farmaci generici per una serie di motivazioni tecnico-scientifiche relative a differenze sostanziali tra generici e biosimili riportate qui di seguito.

Un prodotto farmaceutico di sintesi:

- ha **dimensioni** relativamente piccole, con pesi molecolari tra i 50 e i 1.000 Dalton.
- la sua identità chimica può essere confermata con tecniche strumentali precise (spettrometria di massa, risonanza magnetica nucleare), che permettono anche l'identificazione di contaminanti ed impurezze, quali intermedi di reazione, etc.).
- la **sintesi** di un prodotto farmaceutico è per definizione ripetibile in laboratori diversi. Infatti, le sintesi iniziano da substrati commercialmente disponibili o reperibili, e si basa su proprietà canoniche e descritte della chimica.

Un prodotto biofarmaceutico:

- ha dimensioni significativamente superiori, nell'ordine dei 5-200 kDa una complessità maggiore nella loro struttura terziaria proteica;
- ha controlli di stabilità più accurati;
- è dotato di proprietà immunogene intrinseche;

- la sua analisi si fonda su saggi meno sensibili, quali l'elettroforesi ed i saggi biologici.

- un prodotto biotecnologico, per definizione, dipende dai sistemi biologici di espressione utilizzati. Poiché questi non sono commercialmente disponibili, e per definizione ceppi batterici, di lievito, o linee cellulari crescono attraverso la clonazione, generando unicità nei diversi laboratori, ne consegue che: **due prodotti biotecnologici non risulteranno mai identici**. Ogni farmaco biosimilare è perciò un farmaco nuovo, ma non necessariamente innovativo, diverso dal farmaco originale e dagli altri farmaci biosimilari. Poiché si riconosce che non è possibile produrre una copia identica di un farmaco biologico gli standard per l'approvazione utilizzati per i farmaci generici non sono applicabili ai biosimilari.

Pertanto "biosimile" non può essere sinonimo di "generico", non è possibile ritenere un biosimilare e l'originatore automaticamente sostituibili ma si deve procedere ad uno switch monitorato e, di conseguenza, le procedure registrative, 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 fase I e III. Inoltre, a causa della 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 in parte aggiornato le linee guida generali sui biosimilari formulate per definire e 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. Gli enti regolatori hanno definito i criteri necessari per stabilire la sufficiente similarità clinica tra i prodotti biologici: profili farmacocinetici, farmacodinamici, trials clinici con endpoint che valutino il profilo rischio/beneficio e studi di farmacovigilanza post-marketing.

Le procedure precliniche necessarie per lo sviluppo di farmaci biosimili, indicate nelle linee guida EMA, 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 brevettato di riferimento, studi di tossicità con dosaggi ripetuti, compresi i test di valutazione tossicocinetica, studi di cosiddetta "*reproductive toxicology*" e di mutagenesi. Le procedure cliniche richieste dall'EMA (*European Medicines Agency*) prevedono l'esecuzione di uno studio di bioequivalenza 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 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; questa posizione può non essere condivisibile in termini assoluti, poichè è possibile che l'efficacia possa essere diversa nelle diverse patologie.

La farmacovigilanza assume un ruolo fondamentale per la valutazione sia dell'efficacia che della sicurezza dei farmaci biosimili per i quali si deve attivare un programma specifico. Nel periodo post-marketing, questo aspetto è preponderante se si considera che diversi biosimili, derivati dallo stesso farmaco biotecnologico di

marca, rappresentano molecole terapeutiche strutturalmente eterogenee con caratteristiche cinetiche e dinamiche proprie.

PROTOCOLLO DI UTILIZZO FARMACI BIOSIMILARI TRA ASL MILANO 2 E STRUTTURE ACCREDITATE DEL TERRITORIO

I drug naive sono i pazienti che possono essere trattati con i biosimilari senza problemi.

Nei pazienti già stabilizzati in trattamento con farmaci biotecnologici ad oggi non è raccomandato lo switch automatico con il biosimilare, in quanto l'esito clinico non è così facilmente prevedibile. Solo il clinico è in grado di valutare sulla base della singola situazione del paziente e delle informazioni sul farmaco se ricorrere all'uso di un biosimilare.

Di seguito vengono riportati:

- ✓ elenco dei farmaci biosimilari attualmente in commercio (giugno 2012)
- ✓ schede tecniche dei farmaci originatori e dei relativi biosimilari attualmente sul mercato (giugno 2012)
- ✓ costi della terapia con eritropoietine utilizzate sottocute dal paziente oncologico in trattamento chemioterapico e dal paziente nefropatico in pre-dialisi in base ai prezzi al pubblico.

FARMACI BIOSIMILARI AUTORIZZATI DALL'EMA E IN COMMERCIO IN ITALIA

ORMONE DEL LOBO ANTERIORE DELL'IPOFISI, ORMONE DELLA CRESCITA H01AC01					
Principio attivo	Nome commerciale del biosimilare	Titolare AIC	In commercio in Italia	Originatori di riferimento	Modalità erogative/prescrittive
SOMATROPINA	Omnitrope	Sandoz GmbH	Marzo 2007	<p style="text-align: center;"><i>Genotropin</i> (Pfizer) <i>Humatrope</i> (Eli Lilly Italia) <i>Zomacton</i> (Ferring) <i>Nutropina Q</i> (Ipsen) <i>Saizen</i> (Merck Serono) <i>Norditropin Simplexx</i> (Novo Nordisk Farmaceutici) <i>Zimoser</i> (Merck Serono)</p>	<p>Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 6) oppure ricetta SSN con indicazione PHT</p>

EPOETINE B03XA01

EPOETINA ALFA - EPOETINA ZETA

Nome commerciale	Titolare AIC	Indicazione d'uso	Via di somministrazione e posologia	Modalità erogative/prescrittive
Eprex (alfa)	Janssen Cilag	1. Anemia associata ad IRC 2. Anemia indotta da chemioterapia antitumorale	1. IV/SC 50UI/kg 3v/sett 2. IV/SC 150UI/kg 3v/sett, 450UI/kg 1v/sett	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 6) oppure ricetta SSN con indicazione PHT ▪ Legge 648/96 solo erogazione ospedaliera
Binocrit (alfa)	Sandoz		1. IV 50UI/kg 3v/sett 2. IV/SC 150UI/kg 3v/sett, 450UI/kg 1v/sett	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 6) oppure ricetta SSN con indicazione PHT
Abseamed (alfa)	Fidia Farmaceutici		1. IV 50UI/kg 3v/sett 2. IV/SC 150UI/kg 3v/sett, 450UI/kg 1v/sett	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 6) oppure ricetta SSN con indicazione PHT
Retacrit (zeta)	Hospira		1. IV/SC 50UI/kg 3v/sett 2. IV/SC 150UI/kg 3v/sett, 450UI/kg 1v/sett	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 6) oppure ricetta SSN con indicazione PHT ▪ Legge 648/96 solo erogazione ospedaliera

EPOETINA BETA – EPOETINA TETA

Nome commerciale	Titolare AIC	Indicazione d'uso	Via di somministrazione e posologia	Modalità erogative/prescrittive
Neorecormon (beta)	Roche	1. Anemia associata ad IRC	1. IV/SC 3x20UI/kg 1v/sett 2. IV/SC 450UI/kg 1v/sett	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 6) oppure ricetta SSN con indicazione PHT ▪ Legge 648/96 solo erogazione ospedaliera

Eporatio (teta)	Ratiopharm	2. Anemia indotta da chemioterapia antitumorale	1. IV/SC 3x20UI/kg 1v/sett 2. IV/SC 450UI/kg 1v/sett	<ul style="list-style-type: none"> Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 6) oppure ricetta SSN con indicazione PHT
---------------------------	------------	--	---	--

FATTORI DI CRESCITA GRANULOCITARI L03AA02					
Principio attivo	Nomi commerciali del biosimilare	Titolare AIC	In commercio in Italia	Originatore di riferimento	Modalità erogative/prescrittive
FILGRASTIM	Zarzio Ratiograstim Tevagrastim Nivestim	Sandoz Ratiopharm Teva Generics Hospira Italia Srl	Nov 2009 Nov 2009 Nov 2009 Luglio 2010	Granulokine <i>(Amgen-Dompè)</i>	<i>Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 6) oppure ricetta SSN con indicazione PHT</i>

SCHEDE TECNICHE FARMACI ORIGINATORI E BIOSIMILARI: SOMATROPINA

La somatotropina o ormone della crescita è impiegata in clinica come trattamento sostitutivo nei casi di carenza congenita o acquisita dell'ormone ipofisario. La prima somatotropina ricombinante umana è stata approvata nel 1985 con il nome di Sumatrem®, seguita in breve tempo dall'approvazione da parte dell'FDA di altri sette ormoni della crescita ricombinanti.

A seguito della scadenza del brevetto di Genotropin® (GH umano ricombinante registrato e protetto da brevetto Pfizer), nel 2003 è stato presentato alla FDA un dossier registrativo di un GH ricombinante umano biosimile, Omnitrope® (Sandoz), completo di dati di sicurezza ed efficacia in parte originali ed in parte desunti dal dossier registrativo di Genotropin®. Gli studi chimico-fisici dimostravano un alto grado di equivalenza tra Omnitrope® e Genotropin®, con identica struttura primaria, secondaria e terziaria della proteina terapeutica e livelli simili di impurezza. I dati di farmacologia e tossicologia pre-clinica erano favorevoli in diverse specie e i dati di farmacocinetica e farmacodinamica umana (fase I) dimostravano stretta equivalenza tra il biosimile ed il suo originatore. La valutazione di efficacia e sicurezza clinica si era basata su studi clinici di fase III, condotti su popolazioni pediatriche trattate per carenza di GH, con brevi o lunghi periodi di osservazione. La valutazione dei parametri clinici "altezza" e "tasso di crescita" ha confermato il profilo di efficacia di Omnitrope®, mentre l'osservazione di 51 pazienti pediatriche per 24 mesi ha confermato lo scarso potere immunogeno del biosimile, dal momento che nessuno dei pazienti aveva sviluppato anticorpi durante il trattamento. Sulla base dei risultati di questi studi il 12 Aprile 2006 la Commissione Europea ha espresso il parere che Omnitrope® possiede un profilo simile a quello di Genotropin® per quanto riguarda qualità di produzione, efficacia clinica e sicurezza e ha concesso a Sandoz l'autorizzazione all'immissione in commercio di Omnitrope® con l'indicazione "deficit di GH in pazienti pediatriche". L'approvazione della seconda indicazione richiesta e cioè "deficit di GH in pazienti adulti" è stata ottenuta invece sulla base di dati desunti dalla letteratura scientifica internazionale e dalla valutazione del dossier registrativo di Genotropin® Pfizer (EMEA/H/C/607).

L'osservazione post-marketing di efficacia e tollerabilità a lungo termine di Omnitrope® è stata valutata in 89 bambini con deficit dell'ormone della crescita in uno studio randomizzato e controllato con Genotropin®, che prevedeva il trattamento farmacologico con GH ricombinante per 69 mesi (Romer et al., 2009a). Omnitrope® ha dimostrato efficacia e tollerabilità comparabile a Genotropin® nei 7 anni di follow-up.

<p>Somatropina: Genotropin</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Genotropin Mini 4tbf 1,2 mg</p> <p>Genotropin Mini 4tbf 1,4 mg</p> <p>Genotropin Mini 4tbf 1,6 mg</p> <p>Genotropin Mini 4tbf 1,8 mg</p> <p>Genotropin Mini 4tbf 2 mg</p> <p>Genotropin Mini 7tbf 0,2 mg</p> <p>Genotropin Mini 7tbf 0,4 mg</p> <p>Genotropin Mini 7tbf 0,6 mg</p> <p>Genotropin Mini 7tbf 0,8 mg</p> <p>Genotropin Mini 7tbf 1 mg</p> <p>Genotropin Pen 1tbf 12 mg</p> <p>Genotropin Kabipen 1 tbf 5,3 mg</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <p><u>Nei bambini:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disturbi della crescita dovuti a insufficiente secrezione di ormone somatotropo (deficit di ormone della crescita, GHD) e disturbi della crescita associati a Sindrome di Turner o a insufficienza renale cronica. 2. Disturbi della crescita (altezza attuale < -2,5 SDS e altezza corretta in base alla statura dei genitori < - 1 SDS) in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a - 2 SD, che non hanno presentato recupero di crescita (HV < 0 SDS durante l'ultimo anno) entro l'età di 4 anni od oltre. 3. Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della composizione corporea. La diagnosi di Sindrome di Prader-Willi deve essere confermata da appropriati test genetici. <p><u>Negli adulti</u></p> <p>Trattamento sostitutivo nei pazienti adulti con marcato deficit di ormone della crescita che viene gestito diversamente in funzione dell'età di insorgenza:</p> <p><u>In caso di insorgenza in età adulta:</u> pazienti che hanno un grave deficit di ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli come conseguenza di una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, e che hanno almeno un deficit di un ormone ipofisario, ad eccezione della prolattina. Questi pazienti devono essere sottoposti ad un appropriato test dinamico di secrezione per la diagnosi o per l'esclusione del deficit di ormone della crescita. In caso di insorgenza in età infantile: pazienti carenti di ormone della crescita in età infantile per cause congenite, genetiche, acquisite, o idiopatiche.</p> <p><u>In caso di insorgenza in età infantile:</u> devono essere rivalutati per quanto riguarda la capacità secretoria dell'ormone della crescita al completamento della crescita longitudinale. Nei pazienti con elevata probabilità di GHD persistente, ad esempio per una causa congenita o GHD secondario ad una malattia o ad un danno ipotalamo-ipofisario, livelli di IGF-I con SDS < -2 in assenza di trattamento con ormone della crescita per almeno 4 settimane, devono essere considerati segno evidente di totale GHD.</p> <p><u>Per tutti gli altri pazienti</u> saranno necessari il dosaggio dei livelli di IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita.</p>
---	--

<p>Somatropina: Humatrope</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Humatrope sc 1 cartuccia 12 mg + 1 sir. periem. 3,15 ml solv</p> <p>Humatrope sc 1 cartuccia 24 mg + 1 sir. periem. 3,15 ml solv.</p> <p>Humatrope sc 1 cartuccia 6 mg + 1 sir. periem. 3,15 ml solv.</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <p><u>Nei bambini</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trattamento a lungo termine dei bambini con deficit di statura dovuto ad inadeguata secrezione dell'ormone della crescita endogeno 2. Trattamento della bassa statura nelle bambine con Sindrome di Turner, confermata dall'analisi cromosomica 3. Trattamento del ritardo di crescita nei bambini prepuberi con insufficienza renale cronica 4. Trattamento del disturbo di crescita (altezza attuale SDS < -2.5 ed altezza corretta in base alla statura dei genitori SDS < -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 SD, che non hanno presentato un recupero della crescita (velocità di crescita SDS < 0 durante l'ultimo anno) entro l'età di 4 anni od oltre 5. Trattamento di pazienti con deficit staturale associato ad un'alterata funzione del gene SHOX, confermata dall'analisi del DNA <p><u>Negli adulti</u></p> <p>Terapia sostitutiva negli adulti con deficit marcato dell'ormone della crescita. I pazienti con grave deficit dell'ormone della crescita nell'età adulta sono definiti come pazienti con patologia ipofisaria-ipotalamica nota e con almeno un deficit noto di un ormone ipofisario, che non sia prolattina. Questi pazienti devono sottoporsi ad un singolo test dinamico al fine di diagnosticare od escludere un deficit della crescita. Nei pazienti con deficit isolato di ormone della crescita ad insorgenza in età pediatrica (senza evidenza di patologia ipofisaria-ipotalamica o che non siano stati sottoposti ad irradiazione cranica) si raccomanda l'esecuzione di due test dinamici, ad eccezione di quelli con un basso valore di IGF-1 (< -2SDS) per i quali può essere effettuato un singolo test. Il limite di riferimento del test dinamico impiegato deve essere preciso</p>
---	---

<p>Somatropina: Zomacton</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Zomacton sottoc. 1 flaconcino polvere 4 mg + 1 fiala solvente 3,5 ml</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trattamento prolungato di bambini con deficit della crescita dovuto a una inadeguata secrezione dell'ormone della crescita e per il trattamento prolungato del ritardo della crescita dovuto alla Sindrome di Turner diagnosticata tramite analisi cromosomica
---	---

<p>Somatropina: Nutropina Q</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Nutropin AQ 10 mg/2 ml 1 cartuccia 2 ml</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia a lungo termine in bambini affetti da deficit di accrescimento dovuto a insufficiente secrezione di ormone della crescita endogeno 2. Terapia a lungo termine del deficit di accrescimento associato alla sindrome di Turner 3. Trattamento del deficit staturale in bambini in età prepuberale affetti da insufficienza renale cronica, fino al momento del trapianto di rene 4. Trattamento del deficit staturale in bambini in età prepuberale affetti da insufficienza renale cronica, fino al momento del trapianto del rene
---	---

<p>Somatropina: Saizen</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Saizen 1,33 mg sc o im 1 flacone polvere + 1 fiala solvente</p> <p>Saizen 8 Click Easy 8 mg sc 1 fl polv.+1 cart. solv.</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <p><u>Nei bambini</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deficit della crescita nei bambini dovuto a ridotta o mancata secrezione endogena di ormone somatotropo 2. Deficit della crescita nelle bambine affette da disgenesia gonadica (Sindrome di Turner), confermata da analisi cromosomica 3. Deficit della crescita da insufficienza renale cronica (IRC) in bambini prepuberi 4. Disturbo della crescita (altezza corrente espressa in unità di deviazione standard (SDS) < -2.5 e altezza corretta in base alla statura dei genitori espressa in SDS < -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (DS), che non hanno evidenziato un sufficiente recupero della crescita (velocità di crescita, SDS <0 nell'ultimo anno) entro il 4° anno di età o successivi <p><u>Negli adulti</u></p> <p>Terapia sostitutiva negli adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita diagnosticato mediante un test dinamico per la valutazione del deficit dell'ormone della crescita.</p> <p>I pazienti devono anche rispondere ai seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insorgenza in età pediatrica <p>i pazienti ai quali durante l'infanzia è stato diagnosticato un deficit di ormone della crescita, devono essere nuovamente sottoposti ad accertamento al fine di confermare il deficit di ormone della crescita prima di iniziare una terapia sostitutiva con Saizen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insorgenza in età adulta <p>i pazienti devono avere un deficit di ormone della crescita conseguente ad una malattia ipotalamica o ipofisaria e deve essere diagnosticato almeno un altro deficit ormonale (ad eccezione del deficit di prolattina) che sia sottoposto ad adeguato trattamento terapeutico, prima di iniziare una terapia sostitutiva con ormone della crescita</p>
--	---

<p>Somatropina: Norditropin Simplex</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Norditropin Simplex sottoc. 1 cartuccia 5 mg/1,5 ml</p> <p>Norditropin Simplex sottoc. 1 cartuccia 10 mg/1,5 ml</p> <p>Norditropin Simplex sottoc. 1 cartuccia 15 mg/1,5 ml</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <p><u>Nei bambini</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deficit staturale dovuto a carenza di ormone della crescita 2. Deficit staturale nelle bambine dovuto a disgenesi gonadica (Sindrome di Turner) Deficit staturale in soggetti prepuberi associato a insufficienza renale cronica 3. Deficit staturale (altezza attuale SDS <-2.5 e altezza corretta sulla base della statura media dei genitori SDS <-1) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 SD, che non hanno mostrato una ripresa della crescita nei primi 4 anni o successivamente(HV SDS <0 nell'ultimo anno) <p><u>Negli adulti</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grave insufficienza di ormone della crescita in soggetti affetti da una patologia ipotalamo-ipofisaria nota (deficit di un altro asse escluso quello della prolattina) dimostrata da un test di stimolo dopo l'instaurazione di una terapia sostitutiva adeguata per i deficit di ogni altro asse 2. Insufficienza di ormone della crescita ad insorgenza in età infantile riconfermata da due test di stimolo. Il test di stimolo di prima scelta negli adulti è il test di tolleranza insulinica. Quando il test di tolleranza insulinica è controindicato, devono essere utilizzati test di stimolo alternativi. È consigliato il test combinato arginina-GHRH. Può essere presa in considerazione anche un test di stimolo con arginina o glucagone
---	--

<p>Somatropina: Zimoser</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Zimoser 1,33 mg/ml polvere per soluz. intramuscolare e sottocut. 1 flacone polv. + 1 fiala 1 ml solv.</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <p><u>Nei bambini</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deficit della crescita nei bambini dovuto a ridotta o mancata secrezione endogena di ormone somatotropo 2. Deficit della crescita nelle bambine affette da disgenesia gonadica (Sindrome di Turner), confermata da analisi cromosomica <p><u>Negli adulti</u></p> <p>Terapia sostitutiva negli adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita diagnosticato mediante un test dinamico per la valutazione del deficit dell'ormone della crescita. I pazienti devono anche rispondere ai seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insorgenza in età pediatrica: i pazienti ai quali durante l'infanzia è stato diagnosticato un deficit di ormone della crescita, devono essere nuovamente sottoposti ad accertamento al fine di confermare il deficit di ormone della crescita prima di iniziare una terapia sostitutiva con Zimoser - Insorgenza in età adulta: i pazienti devono avere un deficit di ormone della crescita conseguente ad una malattia ipotalamica o ipofisaria e deve essere diagnosticato almeno un altro deficit ormonale (ad eccezione del deficit di prolattina) che sia sottoposto ad adeguato trattamento terapeutico, prima di iniziare una terapia sostitutiva con ormone della crescita
---	---

<p>Somatropina biosimilare: Omnitrope</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Omnitrope 3,3 mg/ml soluz. iniett. per uso sottoc. 1 cartuccia 1,5 ml</p> <p>Omnitrope 6,7 mg/ml soluz. iniett. per uso sottoc. 1 cartuccia 1,5 ml</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <p><u>Lattanti, bambini e adolescenti</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (GH). 2. Disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner. 3. Disturbi della crescita associati ad insufficienza renale cronica. 4. Disturbi della crescita (punteggio di deviazione standard (SDS) dell'altezza attuale < -2,5 e SDS corretta in base alla statura dei genitori < -1) in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (SD), che non abbiano presentato una ripresa della crescita (velocità di crescita SDS < 0 durante l'ultimo anno) nei primi 4 anni o successivamente. 5. Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della struttura corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata specificamente da analisi genetiche appropriate. <p><u>Adulti</u></p> <p>Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita. I pazienti adulti con grave deficit dell'ormone della crescita sono pazienti con patologia ipotalamo-ipofisaria nota che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un singolo test dinamico per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita. In pazienti con deficit dell'ormone della crescita isolato, insorto in età infantile (che non presentino alcun segno di patologia ipotalamo-ipofisaria o che non abbiano subito radioterapia cranica), devono essere eseguiti due test dinamici, tranne nel caso in cui i pazienti presentino basse concentrazioni di IGF-I (SDS < -2), per i quali è sufficiente un solo test. Il valore soglia del test dinamico deve essere molto preciso.</p>
---	--

SCHEDE TECNICHE FARMACI ORIGINATORI E BIOSIMILARI:

ERITROPOIETINA

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), Abseamed® (Medice Arzneimittel): Sandoz è azienda sussidiaria di Novartis, mentre Medice Arzneimittel è un “*licensing partner*” di 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.

<p><u>Epoetina alfa: Eprex</u></p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u> Eprex 3000 UI/0,3ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 4000 UI/0,4ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 5000 UI/0,5ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 6000 UI/0,6ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 8000 UI/0,8ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 10000 UI/1ml soluzione iniettabile in siringa preriempita</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici: <ul style="list-style-type: none"> • trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale. • trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi. 2. 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). 3. Aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi di eventi tromboembolici. Il trattamento è indicato solo in pazienti con anemia di grado moderato (Hb 10-13 g/dl [6.2 – 8.1 mmol/l], nessuna carenza di ferro) se le procedure di conservazione del sangue non sono disponibili o sono insufficienti in caso di intervento elettivo di chirurgia maggiore che richieda un elevato quantitativo di sangue (4 o più unità per le donne o 5 o più unità per gli uomini). 4. Ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti, che non presentino carenze di ferro, candidati ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti ad elevato rischio di complicazioni da trasfusione. L'uso deve essere limitato ai pazienti con anemia di grado moderato (emoglobina 10-13 g/dl), per i quali non sia disponibile un programma di predonazione di sangue autologo, e per i quali si preveda una perdita di sangue moderata (da 900 a 1800 ml). Nel peri-operatorio devono sempre essere seguite le pratiche di buona gestione del sangue.
<p>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</p> <p>L. 648/96</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. In pazienti HIV pluritrattati con anemia (Hgb < 8,5 g/dl) nei quali l'uso dei farmaci anemizanti è l'unica alternativa terapeutica. 3. Sindromi mielodisplastiche (MDS) 4. Anemia refrattaria (AR), con sideroblasti (RARS) e senza sideroblasti (RA)

<p>Epoetina alfa biosimilare: Binocrit</p> <p><u>Dosaggi in commercio</u> Binocrit 10.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Binocrit 20.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Binocrit 30.000 UI/0,75 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Binocrit 40.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Binocrit 1.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Binocrit 2.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Binocrit 3.000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Binocrit 4.000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Binocrit 5.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Binocrit 6.000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Binocrit 8.000 UI/0,8 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici: <ul style="list-style-type: none"> • trattamento dell'anemia associata a insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici emodializzati e in pazienti adulti sottoposti a dialisi peritoneale (vedere paragrafo 4.4). • trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati (vedere paragrafo 4.4). 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, come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia). 3. 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). 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.
--	--

<p>Epoetina alfa biosimilare: Abseamed</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u> Abseamed 1000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Abseamed 2000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Abseamed 3000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Abseamed 4000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Abseamed 5000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Abseamed 6000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Abseamed 7000 UI/0,7 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Abseamed 8000 UI/0,8 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Abseamed 9000 UI/0,9 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Abseamed 10.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici: <ul style="list-style-type: none"> • 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, come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia). 3. 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 con anemia moderata (emoglobina (Hb) 10 – 13 g/dl [6,2 – 8,1 mmol/l], sideropenia assente), 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). 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.
---	--

<p>Epoetina zeta biosimilare: Retacrit</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u> Retacrit 1000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 2000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 3000 UI/0,9 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 4000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 5000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 6000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 8000 UI/0,8 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 10000 UI/1,0 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 20000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 30000 UI/0,75 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 40000 UI/1,0 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici: <ul style="list-style-type: none"> • trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale. • trattamento dell'anemia grave di origine renale con sintomatologia clinica in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi. 2. Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di emotrasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia). 3. Incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi riferiti di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere riservato solo a pazienti con anemia di grado moderato (in assenza di sideropenia) se le procedure di emoconservazione non sono disponibili o sono insufficienti quando l'intervento elettivo di chirurgia maggiore previsto richiede un notevole volume di sangue (4 o più unità di sangue per le donne, 5 o più unità per gli uomini).
<p>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</p> <p>L. 648/96</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sindromi mielodisplastiche (MDS)

<p>A brevetto non scaduto Epoetina Beta: Neorecormon</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u> Neorecormon 2000UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Neorecormon 3000UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Neorecormon 4000UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Neorecormon 5000UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Neorecormon 6000UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Neorecormon 10000UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta Neorecormon 30000UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempta</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici. 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. 3. Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumore non mieloide sottoposti a chemioterapia. 4. Incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Il suo uso in questa indicazione deve essere compensato dal riportato aumentato rischio di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere riservato solo a pazienti con anemia di grado moderato (emoglobina 10 - 13 g/dl [6,21 - 8,07 mmol/l], in assenza di carenza di ferro) se le procedure di conservazione non sono disponibili o sono insufficienti quando l'intervento elettivo di chirurgia maggiore richiede un notevole volume di sangue (4 o più unità di sangue per le donne o 5 o più unità per gli uomini).
<p>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</p> <p>L. 648/96</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. In pazienti HIV pluritrattati con anemia (Hgb < 8,5 g/dl) nei quali l'uso dei farmaci anemizzanti è l'unica alternativa terapeutica. 3. Sindromi mielodisplastiche (MDS) 4. Anemia refrattaria (AR), con sideroblasti (RARS) e senza sideroblasti (RA)

<p>Epoetina teta biosimilare: Eporatio</p> <p>Dosaggi in commercio:</p> <p>Eporatio 1000 UI/0,5 ml s.c.</p> <p>Eporatio 10000 UI/1 ml s.c.</p> <p>Eporatio 2000 UI/0,5 ml s.c.</p> <p>Eporatio 20000 UI/1 ml s.c.</p> <p>Eporatio 3000 UI/0,5 ml s.c.</p> <p>Eporatio 30000 UI/1 ml s.c.</p> <p>Eporatio 4000 UI/0,5 ml s.c.</p> <p>Eporatio 5000 UI/0,5 ml s.c.</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti. 2. Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi.
--	---

G.U. n. 270 del 18 novembre 2010 - Determinazione AIFA 2 novembre 2010 avente per oggetto “Aggiornamento del piano terapeutico AIFA per prescrizione servizio sanitario nazionale di eritropoietine (ex nota 12) di cui alla determinazione 18 marzo 2009”. L'aggiornamento riguarda l'inserimento dei biosimilari tra i principi attivi prescrivibili nel PT (nuovo PT AIFA epoetine). Il PT AIFA aggiornato è in vigore dal 19 novembre 2010.

SCHEDE TECNICHE FARMACI ORIGINATORI E BIOSIMILARI: FATTORE DI CRESCITA, FILGRASTIM

Il fattore stimolante le colonie di granulociti umano (filgrastim o G-CSF) è una glicoproteina che regola la produzione e la liberazione dal midollo osseo di granulociti neutrofilici funzionali. Filgrastim (r-metHuG-CSF) è impiegato per stimolare la produzione di globuli bianchi nelle situazioni di neutropenia in pazienti in corso di chemioterapia, in pazienti sottoposti a mieloablazione prima di un trapianto del midollo emopoietico e per trattare la neutropenia persistente in pazienti affetti da infezione avanzata da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), allo scopo di ridurre il rischio di infezioni opportunistiche quando altri trattamenti risultano inadeguati. Il primo G-CSF ricombinante è stato immesso in commercio nel 1991 con il nome di Neupogen®. Nel Novembre 2008 sei formulazioni biosimili di filgrastim hanno ricevuto parere positivo dall'EMA (Ratiogastrim® e Filgastim Ratiopharm® della Ratiopharm; Filgrastim Hexal® della Hexal; Biograstrim® della CT Arzneimittel; Zarzio® della Sandoz e Tevagastrim® della Teva) che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, valida in tutta l'Unione Europea. In Italia sono state approvate per il commercio nel Novembre 2009 le formulazioni Zarzio® Sandoz e Ratiogastrim® Ratiopharm e Tevagastrim® Teva Generics.

<p>Filgrastim: Granulokine</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Granulokine 30 siringa preriemplita 0,5 ml 30 MU</p> <p>Granulokine 30 flaconcino iniettabile 1 ml 30 MU</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Riduzione della durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata. La sicurezza e l'efficacia di Granulokine sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica. 2. Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). 3. Nei bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Granulokine è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive. 4. Trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.
---	--

<p>Filgrastim biosimilare: Ratiograstim</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Ratiograstim 30 MUI (300 mcg/0,5 ml)</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia grave prolungata. La sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica. 2. Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). 3. Nei bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Ratiograstim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze correlate all'infezione. 4. Trattamento della neutropenia persistente (CAN minore o uguale a $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.
--	--

<p>Filgrastim biosimilare: Tevagrastim</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Tevagrastim 30 MUI (300 mcg/0,5 ml) da 1 o 5 siringhe preriempite</p> <p>Tevagrastim 48 MUI (480 mcg/0,8 ml)</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia grave prolungata. La sicurezza e l'efficacia del filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica. 2. Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). 3. Nei bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Tevagrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze correlate all'infezione. 4. Trattamento della neutropenia persistente (CAN minore o uguale a $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.
---	---

<p>Filgrastim biosimilare: Zarzio</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Zarzio 48 MU/0,5 ml</p> <p>Zarzio 30 MU/0,5 ml</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia grave prolungata. La sicurezza e l'efficacia del filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini sottoposti a chemioterapia citotossica. 2. Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). 3. Nei bambini e negli adulti con grave neutropenia congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine del filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni. 4. Trattamento della neutropenia persistente (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni terapeutiche siano inadeguate.
--	--

<p>Filgrastim biosimilare : Nivestim</p> <p><u>Dosaggi in commercio:</u></p> <p>Nivestim 12 MU (120 mcg/0,2 ml)</p> <p>Nivestim 30 MU (300 mcg/0,5 ml)</p> <p>Nivestim 48 MU (480 mcg/0,5 ml)</p>	<p><u>Indicazioni terapeutiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia grave prolungata. 2. Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). 3. Nei bambini o adulti con grave neutropenia congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine di filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni. 4. Trattamento della neutropenia persistente (ANC inferiore o eguale a $1,0 \times 10^9/l$) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni terapeutiche siano inadeguate.
--	---

G.U. n. 270 del 18 novembre 2010 - Determinazione AIFA 2 novembre 2010 avente per oggetto “Aggiornamento del Piano terapeutico AIFA per prescrizione di fattori di crescita granulocitari (ex Nota 30 e 30bis)”.

L'aggiornamento riguarda l'inserimento dei biosimilari tra i principi attivi prescrivibili nel PT (nuovo PT AIFA fattori di crescita granulocitari). Il PT AIFA aggiornato è in vigore dal 19 novembre 2010.

Si ricorda che nel Piano Terapeutico il testo della prima condizione clinica «Trattamento della neutropenia febbrile da chemioterapia (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim)» deve intendersi condizione clinica comprensiva anche della profilassi, mantenendo in tal modo a carico del SSN anche il trattamento preventivo (profilassi) della neutropenia febbrile da chemioterapia.

Di seguito vengono riportati il costo delle eritropoietine utilizzate sottocute dal paziente oncologico in trattamento chemioterapico e dal paziente nefropatico in pre-dialisi in base ai prezzi al pubblico

1. TRATTAMENTO DELL'ANEMIA IN PAZIENTI ADULTI IN CHEMIOTERAPIA PER TUMORI SOLIDI E/O PER TUMORI EMATOLOGICI ED ESCLUSIONE DELLE LEUCEMIE MIELOIDI

NOME COMMERCIALE	POSOLOGIA SOTTO CUTE	COSTO AL PUBBLICO DEL TRATTAMENTO
<i>Eprex</i>	4.000 U × 10/sett. × 4 settimane	$66,15€ \times 10 \times 4 = 2.646€$
	40.000 U/sett × 4 settimane	$455,78€ \times 4 = 1.823,12€$
<i>Binocrit</i>	4.000 U × 10/sett. × 4 settimane	$56,23€ \times 10 \times 4 = 2.249,2€$
	40.000 U/sett × 4 settimane	$387,27€ \times 4 = 1.549,08€$
<i>Abseamed</i>	4.000 U × 8/sett. × 4 settimane	$56,23€ \times 10 \times 4 = 2.249,2€$
	10.000 U × 3/sett. × 4 settimane	$140,58€ \times 3 \times 4 = 1.686,96€$
<i>Retacrit</i>	4.000 U × 10/sett. × 4 settimane	$56,23€ \times 10 \times 4 = 2.249,2€$
	40.000 U/sett × 4 settimane	$387,27€ \times 4 = 1.549,08€$
<i>Neo Recormon</i>	3.000 U × 10/sett. × 4 settimane	$38,24€ \times 10 \times 4 = 1.529,6€$
	30.000 U/sett × 4 settimane	$372,67€ \times 4 = 1.490,4€$
<i>Eporatio</i>	Fiala da 3000 UI/1 ml	FASCIA H
	30.000 U/sett × 4 settimane	$290,45€ \times 4 = 1.161,8€$
<i>Aranesp</i>	150 mcg/sett × 6 settimane	$484,63€ \times 6 = 2.907,78€$
	500 mcg/3 sett × 6 settimane	$1.266,07€ \times 2 = 2.532€$

2. TRATTAMENTO DELL'ANEMIA ASSOCIATA AD IRC IN PAZIENTI ADULTI NON ANCORA SOTTOPOSTI A DIALISI

NOME COMMERCIALE	POSOLOGIA SOTTO CUTE	COSTO AL PUBBLICO DEL TRATTAMENTO
<i>Eprex</i>	Dose di correzione: 3000 U × 3/sett. × 4 settimane Dose di mantenimento: 2000 U × 3/sett. × 4 settimane	$49,59€ \times 3 \times 4 = 595,08€$ + $33,05€ \times 3 \times 4 = 396,6€$ $595,08 + 396,6 = 991,68€$
<i>Retacrit</i>	Dose di correzione: 3000 U × 3/sett. × 4 settimane Dose di mantenimento: 2000 U × 3/sett. × 4 settimane	$42,15€ \times 3 \times 4 = 505,8€$ + $28,09€ \times 3 \times 4 = 337,08€$ $505,8 + 337,08 = 842,88€$
<i>Neo Recormon</i>	Dose di correzione: 2000 U × 3/sett. × 4 settimane Dose di mantenimento: 2000 U × /2 sett. × 4 settimane	$25,63 \times 3 \times 4 = 307,56€$ + $25,63€ \times 2 = 51,26€$ $307,56 + 51,26 = 358,82€$
<i>Eporatio</i>	I DOSAGGI BASSI SONO TUTTI IN FASCIA H	
<i>Aranesp</i>	Dose di correzione: 30 mcg × 1/sett. × 4 settimane o 50 mcg/2 sett × 2 settimane Dose di mantenimento: 100 mcg/1 mese	$96,92€ \times 4 = 387,68€$ Oppure $161,55 \times 2 = 323,1€$ + $323,09€ \times 2 = 646,18€$ $387,68 + 646,18 = 1033,86€$ $323,1 + 646,18 = 969,28€$