

EPOETINE - Indicazioni registrate e clinicamente documentate^s

Principi attivi	Epoetina alfa	Epoetina beta	Darbepoetina alfa
Nomi commerciali	EPREX - GLOBUREN	NEORECORMON	NESPO-ARANESP
Vie di somministrazioni disponibili	EV / SC	EV / SC	EV / SC
1 Trattamento dell'anemia associata ad Insufficienza Renale Cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in adulti in dialisi peritoneale. Trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con IRC non ancora sottoposti a dialisi.	* (3, 4, 8, 10, 12, 13, 14, 36, 38, 35) unica via di somministrazione autorizzata endovena (33)		
2 Trattamento dell'anemia associata ad IRC in pazienti in trattamento dialitico. Trattamento dell'anemia renale sintomatica in pazienti non ancora sottoposti a dialisi.		* (3, 4, 8, 12, 13, 14, 34, 37)	
3 Trattamento dell'anemia associata a IRC in pazienti adulti e in soggetti pediatrici di età ≥ 11 anni.			* (1, 7, 11, 13, 35)
4 Trattamento dell'anemia in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.			* (23, 24, 25 , 26, 39)
5 Prevenzione* e trattamento dell'anemia in pazienti adulti con tumori solidi e sottoposti a chemioterapia a base di platino tendente a indurre anemia (cisplatino: 75 mg/m ² /ciclo, carboplatino: 350 mg/m ² /ciclo). Trattamento dell'anemia in pz. adulti con mieloma multiplo, linfoma non-Hodgkin a basso grado o leucemia linfatica cronica, che hanno una carenza relativa di eritropoietina e che ricevono terapia antineoplastica.		* (18, 27, 28, 40, 42, 43)	
6 Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pz. adulti in chemioterapia per tumori solidi , linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del pz. (situazione cardiovascolare, anemia preesistente alla chemioterapia)	* (18,19, 21, 41, 43)		
7 Impiego per incrementare la quantità di sangue autologo in pz. facenti parte di un programma di predonazione. Il suo uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere limitato ai pz. con anemia di grado moderato (Hb 10-13 g/dl, in assenza di carenza di ferro) se le procedure di conservazione non sono disponibili o sono insufficienti, quando l'intervento elettivo in 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).	* (15, 16)	* (15, 16)	
8 Terapia delle sindromi mielodisplastiche, anemia refrattaria con sideroblasti e senza sideroblasti (Legge 648/96).	* (17, 32)	* (17, 32)	
9 Trattamento della emoglobinuria parossistica notturna documentata (Legge 648/96).	*	*	
10 Prevenzione dell'anemia nei neonati prematuri con peso alla nascita compreso tra 750 e 1500 g e con un periodo di gestazione inferiore a 34 settimane.		*	
11 Impiego per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogeneico in pz. adulti, che non presentino carenze di ferro, candidati ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti ad elevato rischio di complicazioni da trasfusioni. L'uso deve essere limitato ai pz. con anemia di grado moderato (Hb 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).	*		

CONSIDERAZIONI

Le indicazioni **1,2,3** si possono sintetizzare in: **“Trattamento dell’anemia associata ad IRC in pazienti adulti o pediatrici di età ≥11 anni in trattamento dialitico o non ancora sottoposti a dialisi”**. Le indicazioni **4,5,6** si possono sintetizzare in: **“Trattamento dell’anemia in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per tumori solidi e/o per tumori ematologici ad esclusione delle leucemie mieloidi”**. Le indicazioni **7,8,9** sono autorizzate solo per epoetina alfa ed epoetina beta. L'indicazione **10** è esclusiva per l'epoetina beta, che presenta sia l'indicazione registrata sia le evidenze a supporto. L'indicazione **11** è esclusiva per l'epoetina alfa che presenta sia l'indicazione registrata sia le evidenze a supporto.

^s nel caso delle epoetine le indicazioni registrate coincidono quasi completamente con quelle studiate

non sono stati reperiti studi clinici randomizzati controllati che valutino l'efficacia dell'epoetina beta nella prevenzione dell'anemia da chemioterapia. La nota CUF 12 limita la rimborsabilità del farmaco al trattamento dell'anemia da chemioterapia.

Nomi commerciali	EPREX - GLOBUREN	NEORECORMON	NESPO - ARANESP
Forme farmaceutiche disponibili	sir. preimpita 5000 UI/0,5 ml sir. preimpita 6000 UI/0,6 ml sir. preimpita 8000 UI/0,8 ml sir. tampone fosfato 1000 UI/0,5 ml sir. tampone fosfato 2000 UI/0,5 ml sir. tampone fosfato 3000 UI/0,3 ml sir. tampone fosfato 4000 UI/0,4 ml sir. tampone fosfato 10000 UI/ 1 ml flac. 40000 UI/ 1ml	sir. sc ev 1000 UI/0,3 ml sir. sc ev 2000 UI/0,3 ml sir. sc ev 3000 UI/0,3 ml sir. sc ev 4000 UI/0,4 ml sir. sc ev 5000 UI/0,3 ml sir. sc ev 6000 UI/0,3 ml sir. sc ev 10000 UI/0,6 ml flac. mult. sc ev 50000 UI+ fl solv. flac. mult. sc ev 100000 UI+ fl solv.	sir. preimpita 10 mcg 0,4 ml sir. preimpita 15 mcg 0,375 ml sir. preimpita 20 mcg 0,5 ml sir. preimpita 30 mcg 0,3 ml sir. preimpita 40 mcg 0,4 ml sir. preimpita 50 mcg 0,54 ml sir. preimpita 60 mcg 0,3 ml sir. preimpita 80 mcg 0,4 ml sir. preimpita 150 mcg 0,3 ml

EPOETINE			
Principi attivi	Epoetina alfa	Epoetina beta	Darbepoetina alfa
Farmaco studiato in specifici sottogruppi di pazienti	Pazienti pediatrici <ul style="list-style-type: none"> Età <11 anni: impiego autorizzato e studiato per le indicazioni in ambito nefrologico solo per epoetina alfa e beta. Nessuno dei 3 principi attivi è autorizzato per le indicazioni in ambito oncologico; sono disponibili alcuni studi clinici per l'epoetina alfa e beta (29) (30) (31). L'indicazione "trattamento dell'anemia nel prematuro" è autorizzata solo per l'epoetina beta. Gravidanza e allattamento Non sono disponibili studi adeguati e dati clinici sull'impiego in gravidanza e nell'allattamento. Le schede tecniche dei tre principi attivi riportano in proposito raccomandazioni non sostanzialmente differenti: <ul style="list-style-type: none"> epoetina beta: non si ha adeguata esperienza, ma nelle condizioni terapeutiche il rischio potenziale appare minimo. epoetina alfa: da usare solo se il beneficio atteso supera i rischi potenziali per il feto; non è raccomandato l'uso in donne in gravidanza o allattamento candidate ad interventi chirurgici, che partecipano ad un programma di pre-donazione di sangue autologo. darbepoetina alfa: da usare con cautela in gravidanza, non somministrare a donne che allattano, o sospendere l'allattamento. 		

2/6

Principi attivi	Epoetina alfa	Epoetina beta	Darbepoetina alfa
Modalità di dispensazione	Classe A Nota CUF 12 Prescrizione con piano terapeutico Registro USL Duplice via di distribuzione ad eccezione di: EPREX e GLOBUREN fl iv sc 40.000 U.I (classe H), NEORECORMON flac. 50.000 e 100.000 U.I (classe C)		
NOTA CUF 12			
Classe A limitatamente alle seguenti indicazioni: <ul style="list-style-type: none"> Trattamento dell'anemia grave associata ad insufficienza renale cronica nei bambini e nei pazienti adulti Trattamento dell'anemia in pazienti oncologici in chemioterapia antitumorale A seconda delle indicazioni autorizzate per i vari principi attivi, la prescrizione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di Centri Specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano. L'impiego dell'epoetina per l'emodonazione ai fini dell'autotrasfusione è limitato all'ambiente Ospedaliero-Registro USL.			

3/6

EPOETINE - dosi consigliate nella scheda tecnica			
Principi attivi	Epoetina alfa	Epoetina beta	Darbepoetina alfa
Trattamento anemia in pz adulti con IRC in dialisi	Dose di correzione (solo ev): 50 UI / kg x 3 / sett. Dose di mantenimento (solo ev): 30-100 UI / kg x 3 / sett. 25-50 UI / kg x 2 / sett. (dialisi peritoneale)	Dose di correzione sc: 20 UI / kg x 3 / sett. Dose di correzione ev: 40 UI / kg x 3 / sett. Dose di mantenimento sc: 10 UI / kg x 3 / sett. Dose di mantenimento ev: 20 UI / kg x 3 / sett.	Dose di correzione sc o ev: 0,45 mcg/kg/settimana Dose di mantenimento sc o ev: riduzione della dose del 25% e somministrazione anche ogni 2 settimane
Trattamento anemia in pz adulti con IRC non ancora sottoposti a dialisi	Dose di correzione solo ev: 50 UI / kg x 3 / sett. Dose di mantenimento solo ev: 17-33 UI / kg x 3 / sett.	Dose di correzione sc: 20 UI / kg x 3 / sett. Dose di mantenimento sc: 10 UI / kg x 3 / sett.	Dose di correzione sc o ev: 0,45 mcg/kg/sett Dose di mantenimento sc o ev: riduzione della dose del 25% e somministrazione anche ogni 2 settimane
Trattamento anemia di pz adulti con neoplasie non mieloidi sottoposti a terapia anti-blastica	150 UI / kg x 3 / sett. (fino a 300 UI / kg x 3 / sett) o 450 UI / kg / sett.	150 UI / kg x 3 / sett (fino ad un max di 900 UI / kg / sett.)	2,25 mcg/kg/sett. (fino ad un massimo di 4,50 UI / kg / sett.)
Impiego per incrementare la quantità di sangue autologo	Sc: 600 UI/kg x 2 /sett.	Sc: 150-600UI/kg x 2 /sett. Ev: 200-800 UI/kg x 2 /sett.	
Riduzione trasfusioni di sangue allo genico in pz candidati ad interventi di chirurgia ortopedica elettiva	sc: 600 UI/kg/sett. (per 3 sett. + il giorno dell'interv.) o 300 UI/kg/die per circa 15 giorni		
Prevenzione anemia nel prematuro		sc: 250 UI/kg x 3 /sett. per almeno 6 settimane	
In ambito nefrologico le dosi di correzione e di mantenimento riportate in scheda tecnica sono da ritenersi indicative in quanto sia le dosi sia la frequenza di somministrazione delle epoetine variano da paziente a paziente in funzione del raggiungimento del valore target dell'emoglobina. Per le restanti indicazioni i dosaggi riportati in scheda tecnica coincidono con quelli utilizzati nei principali studi clinici e raccomandati nelle Linee Guida.			

4/6

EPOETINE			
VALUTAZIONE COMPARATA della SICUREZZA, CINETICA e MODALITÀ di CONSERVAZIONE			
Principi attivi	Epoetina alfa	Epoetina beta	Darbepoetina alfa
Effetti indesiderati	<p>Aumento della pressione arteriosa o aggravamento di ipertensione preesistente. Trombosi delle vie di accesso vascolare. Riduzione della ferritinemia e, in rari casi, aumento dei livelli sierici di potassio.</p> <p>Rischio di eventi trombotici vascolari. Rash cutaneo, cefalea, artralgia, debolezza, vertigini, stanchezza, rari casi di trombocitosi.</p> <p>I casi segnalati di aplasia specifica delle cellule della serie rossa (PRCA spesso associata alla formazione di anticorpi anti-eritropoietine), in pz con IRC trattati con epoetina alfa sottocute, hanno determinato l'attivazione di una procedura europea di Urgent Safety Restriction con divieto dell'impiego di epoetina alfa per via sottocutanea nei pazienti con IRC.</p>	<p>Aumento della pressione arteriosa o aggravamento di uno stato ipertensivo preesistente, cefalea.</p> <p>Trombosi dell'accesso vascolare.</p> <p>Riduzione della ferritinemia e, in rari casi, aumento dei livelli sierici di potassio e fosfati.</p> <p>Eventi tromboembolici: incidenza lievemente superiore al placebo nei pz. neoplastici e nei pz. inclusi in un programma di predonazione di sangue autologo.</p> <p>Altri effetti indesiderati: eruzioni cutanee, orticaria, prurito, cefalea, febbre, brividi, artralgia, dolori ossei, reazioni anafilattoidi e molto raramente trombocitosi.</p> <p>Rari casi di formazione di anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina (in presenza o meno di PRCA).</p>	<p>Cefalea, ipertensione, trombosi dell'accesso vascolare, artralgia, edema periferico, dolore a livello del sito di iniezione.</p> <p>Possibile aumento dei livelli sierici di potassio.</p> <p>Rari casi di rash cutaneo e orticaria potenzialmente gravi.</p> <p>Rischio di eventi tromboembolici in pazienti neoplastici.</p>
<p>Considerazioni sugli effetti indesiderati.</p> <p>Il rischio di PRCA ha determinato la limitazione di impiego della Epoetina alfa per via sottocutanea in ambito nefrologico, anche se restano ancora molti interrogativi da chiarire in merito a tale effetto indesiderato. Sulla base delle conoscenze attuali, il rischio di PRCA non può essere escluso per nessuna delle epoetine. Casi, seppur rari, di PRCA risultano infatti segnalati anche in pz. in terapia con epoetina beta.</p> <p>Il profilo di tossicità della Darbepoetina alfa, come richiesto per tutti i farmaci di recente immissione in commercio, dovrà essere verificato alla luce di un impiego più allargato e nel lungo periodo; in particolare la necessità di uno stretto monitoraggio post-marketing è stata evidenziata anche all'atto della registrazione EMEA, relativamente al potenziale di immunogenicità del farmaco legato alle modifiche strutturali apportate alla molecola.</p> <p>In conclusione: per l'impiego endovena in ambito nefrologico e per l'impiego sottocute nelle restanti indicazioni non vi sono elementi per sostenere che il profilo di sicurezza dell'Epoetina alfa si differenzi da quello dell'Epoetina beta e della Darbepoietina alfa.</p>			
Interazioni clinicamente rilevanti	<p>Vengono segnalate potenziali interazioni con farmaci che si legano ai globuli rossi come la ciclosporina (monitorarne i livelli ematici e eventualmente adattarne la dose). Non risultano segnalazioni di interazioni in vitro con i fattori di crescita emopoietici (G-CSF, GM-CSF).</p>	<p>Studi su animali hanno dimostrato che l'epoetina beta non potenzia l'effetto di farmaci citostatici quali etoposide, cisplatino, ciclofosamide e fluorouracile.</p>	<p>Vengono segnalate potenziali interazioni con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus (monitorarne i livelli ematici ed eventualmente adattarne la dose).</p>
Cinetica	<p>L'emivita di eliminazione dopo somministrazione endovena varia tra le 4 e le 16 ore. L'emivita dopo somministrazione sottocute è di circa 24 ore.</p> <p>I livelli sierici del farmaco somministrato sottocute aumentano lentamente e raggiungono un picco tra la 12°-18° ora.</p> <p>La biodisponibilità s.c. va dal 10 al 50% rispetto alla via e.v.</p>	<p>L'emivita di eliminazione dopo somministrazione endovena varia tra le 4 e le 12 ore. L'emivita dopo somministrazione sottocute varia tra 13 e 28 ore</p> <p>Dopo somministrazione s.c. la C_{max} è raggiunta dopo 12-28 ore.</p> <p>La biodisponibilità s.c. va dal 23 al 42% rispetto alla sommin. e.v.</p>	<p>L'emivita di eliminazione dopo somministrazione endovena è di circa 21 ore. L'emivita dopo somministrazione sottocute è di circa 49 ore.</p> <p>Dopo somministrazione sottocute l'assorbimento è lento e il picco di concentrazione si raggiunge dopo circa 34 ore.</p> <p>La biodisponibilità per via sottocute va dal 30 al 50% circa rispetto alla via e.v.</p>
Modalità di conservazione	<p>Tra +2°/+8° C</p> <p>Deve essere garantito il rispetto della catena del freddo fino al momento della somministrazione al paziente. Non congelare.</p>	<p>Tra +2°/+8° C</p> <p>Può essere tenuta a T ambiente (fino a 25°) per una sola volta e per un periodo max di 3 giorni. Non congelare.</p>	<p>Tra +2°/+8° C</p> <p>Può essere tenuto a T ambiente (fino a 25°) per una sola volta e per un periodo max di 7 giorni. Non congelare.</p>

VALUTAZIONI CONCLUSIVE

INDICAZIONI CLINICHE

L'epoetina alfa, l'epoetina beta e la darbepoetina alfa si ritengono clinicamente equivalenti relativamente alle seguenti indicazioni cliniche:

- **1, 2, 3** sintetizzate in **"Trattamento dell'anemia associata ad IRC in pz adulti e in soggetti pediatrici di età ≥ 11 anni in trattamento dialitico o non ancora sottoposti a dialisi"**
- **4, 5, 6** sintetizzate in **"Trattamento dell'anemia in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi e/o per tumori ematologici ad esclusione delle leucemie mieloidi"**.

Fra i tre farmaci esiste però una differenza rispetto alla via di somministrazione di cui tenere conto nella definizione del lotto di gara, anche se non si ritiene che tale differenza pregiudichi la definizione di equivalenza fra loro: **l'epoetina alfa nell'indicazione "anemia associata ad IRC in pazienti adulti e pediatrici" può essere somministrata esclusivamente per via endovenosa.**

Inoltre la darbepoetina alfa non dispone attualmente di studi clinici sull'impiego nei pazienti pediatrici con età < 11 anni, in ambito nefrologico; in tale popolazione solo l'epoetina alfa e l'epoetina beta, presentano sia gli studi che l'indicazione registrata.

Rispetto alle restanti indicazioni si osserva quanto segue:

L'epoetina alfa e l'epoetina beta si ritengono **clinicamente equivalenti** relativamente alle indicazioni:

- **7 "Impiego per incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione"**
- **8 "Terapia delle sindromi mielodisplastiche, anemia refrattaria con siderablasti e senza siderablasti (Legge 648/96)"**
- **9 "Trattamento della emoglobinuria parossistica notturna documentata (Legge 648/96)"**

La darbepoetina alfa non dispone ad oggi né di studi clinici (vi sono solo dati preliminari) né dell'autorizzazione registrata per l'impiego in tali indicazioni.

Per l'indicazione:

- **10 "Prevenzione dell'anemia nei neonati prematuri con peso alla nascita compreso tra 750 e 1500 g e con un periodo di gestazione inferiore a 34 settimane"**

solo l'epoetina beta dispone di studi clinici e dell'indicazione registrata.

Per l'indicazione:

- **11 "Impiego per 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 trasfusioni"**.

solo l'epoetina alfa dispone di studi clinici e dell'indicazione registrata, relativamente alla formulazione da 40.000 U.I

DOSAGGI

In ambito **nefrologico** le dosi di correzione e di mantenimento riportate in scheda tecnica sono da ritenersi indicative in quanto le dosi e la frequenza di somministrazione delle epoetine variano da paziente a paziente in funzione del raggiungimento del valore target dell'emoglobina.

Tuttavia, occorre considerare che:

1. sia per **l'epoetina alfa che per l'epoetina beta quando si utilizza la somministrazione endovenosa** è necessario un incremento di dosaggio rispetto alla somministrazione sottocutanea per raggiungere lo stesso valore target di emoglobina. Da un'analisi degli studi clinici disponibili e delle più recenti linee guida si osserva come vengano riportati incrementi dei dosaggi endovenosi rispetto a quelli sottocutanei che variano dal 15% fino al 33%. I clinici del gruppo di lavoro concordano nel ritenere che un incremento di almeno il 15% della dose sottocute rappresenti il valore minimo accertato. Per la darbepoetina alfa non sono richiesti aggiustamenti di dosaggio nel passaggio dalla via sottocute a quella endovena^{1, 12, 13, 14, 36, 38;}
2. la darbepoetina, per la maggiore emivita, viene somministrata in unica dose settimanale (è stata valutata anche la possibilità di somministrazioni ogni 2 settimane), come da dosaggi registrati; anche per la epoetina beta è prevista in scheda tecnica e verificata in studi clinici la possibilità della monosomministrazione settimanale: tale schema tuttavia può richiedere un incremento della dose totale rispetto alla somministrazione suddivisa in più dosi settimanali^{4, 7, 11, 13, 34, 37;}
3. sia dalle schede tecniche che dagli studi clinici il rapporto di conversione proposto tra la darbepoetina alfa e le epoetine alfa e beta è: 1 mcg di darbepoetina = 200 UI di epoetina alfa o beta.

In ambito **oncologico** i dosaggi previsti in scheda tecnica corrispondono a quelli studiati ed effettivamente utilizzati nella pratica clinica. Il rapporto di conversione tra la darbepoetina e le epoetine alfa e beta è come per l'ambito nefrologico pari a: 1 mcg = 200 UI.

In merito agli **intervalli di somministrazione** si osserva che:

1. la darbepoetina presenta, anche per l'ambito oncologico, il vantaggio della monosomministrazione settimanale^{23, 24, 25, 26, 39;}
2. per l'epoetina alfa il dosaggio indicato e studiato è di 150 UI/kg in iniezione sottocutanea per tre volte la settimana (corrispondente ad un totale di circa 30.000 UI settimanali); negli Stati Uniti l'epoetina alfa viene utilizzata ed è registrata per la monosomministrazione settimanale alla dose di 40.000 UI (in alternativa alle 3 somministrazioni settimanali); esistono però minori evidenze a supporto di tale modalità di somministrazione e dosaggio; in Italia inoltre la fiala da 40.000 UI è registrata unicamente con l'indicazione 11 "per 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 trasfusioni"^{18, 19;}
3. per l'epoetina beta il dosaggio indicato e studiato è di 150 UI/kg in iniezione sottocutanea per tre volte la settimana (corrispondente ad un totale di circa 30.000 UI settimanali); nel trattamento di pazienti affetti da neoplasie ematologiche, ad esclusione di quelle mieloidi, in scheda tecnica è però prevista la possibilità di "un'unica somministrazione settimanale della dose totale settimanale". Occorre tuttavia considerare che attualmente non è disponibile fra le formulazioni in commercio la fiala da 30.000 U (sono però in corso le procedure per la registrazione) e le formulazioni multidose (da 50.000 e 100.000 U) non sempre sono utilizzabili in modo sicuro per una somministrazione gestita dal paziente a domicilio^{18, 27, 28} (scheda tecnica).

Bibliografia

1. Allen R, Nissenson, Suzanne K, Swan, Jill S, Lindberg, Steven D, Soroka, Robert Beatey, Chao Wang, Nancy Picarello, Anna McDermott-Vitak, and Bradley J. Maroni, Randomized, Controlled Trial of Darbepoetin Alfa for the Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:110-118.
2. Michael Allon et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of darbepoetin alfa and epoetin in patients undergoing dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:546-55.
3. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Grant A, Khan I, Pennington S, Vale L, Wallace S, MacLeod A. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003.
4. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Grant A, Khan I, Vale L, Wallace S, MacLeod A. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003.
5. EMEA: Darbepoetin, Scientific discussion 2001.
6. Francesco Locatelli, Jesu's Olivares, Rowan Walker, Martin Wilkie, Barbara Jenkins, Claire Dewey, and Stephen j. Gray, on behalf of the european/australian nesp 980202 study group. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney International* 2001;60: 741-747.
7. Yves Vanrenterghem, Peter Barany, Johannes F.E. Mann, Peter G. Kerr, Janet Wilson, Nigel F. Baker, and Stephen J. Gray, on behalf of the european/australian nesp 970200 study group. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney International* 2002;62: 2167-2175.
8. Flamm CR, Aronson N, Bohn R, et al. Use of Epoetin for Anemia in Chronic Renal Failure. Evidence Report/Technology Assessment No. 29 (Prepared by the Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center under Contract No. 290-97-0015). AHRQ Publication No. 01-E016. Rockville (MD) Agency for Healthcare Research and Quality, August 2001. hstat.nlm.nih.gov/hq/Hquest/tocaction/FUL/db/local.epc.er.erta29/screen/TocDisplay/s/60120/action/Toc
9. Ministero della Salute. Note Informativa su Eprex, Globuren...
10. Hans Furuland, Torbjorn RN Linde, Jarl Ahlme N, Anders Christensson, Ulf Strombom and Bo G. Danielson. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 353-361.
11. Francesco Locatelli, Bernard Canaud, Francis Giacardy, Alejandro Martin-Malo, Nigel Baker and Janet Wilson Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo) *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 362-369.
12. Besarab A. et al. Meta-analysis of subcutaneous vs intravenous Epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:439-446.
13. Brancaccio D, Canavese C., Carozzi S., Cianciaruso B, Panzetta G., Piccoli A., Triolo G Linea Guida per il trattamento dell'anemia nell'insufficienza renale cronica. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2003; S 24: S 61- S82.
14. Tonelli M. et al. The cost-effectiveness of maintaining higher hemoglobin targets with erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney International* 2003;64:295-304.
15. Gombotz, M. Gries, S. Sipurzynski, S. Fruhwald and P. Rehak. Preoperative treatment with recombinant human erythropoietin or predeposit of autologous blood in women undergoing primary hip replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 737-742.
16. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Forgie MA, Wells PS, Fergusson D. Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003.
17. John A. Thompson, D. Gary Gilliland, Josef T. Prchal, John M. Bennett, Kay Larholt, Richard A. Nelson, Esther H. Rose, Margaret H. Dugan, and the GM/EPO MDS Study Group. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2000;95:1175-1179.
18. J. Douglas Rizzo, Alan E. Lichtin, Steven H. Woolf, Jerome Seidenfeld, Charles L. Bennett, David Cella, Benjamin Djulbegovic, Matthew J. Goode, Ann A. Jakubowski, Stephanie J. Lee, Carole B. Miller, Mark U. Rarick, David H. Regan, George P. Browman, and Michael S. Gordon. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood*. 2002;100:2303-2320.
19. Dammacco F, et al. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;113:172-179.
20. Michael Henke, Roland Laszig, Christian Rube, Ulrich Schäfer, Klaus-Dieter Haase, Burkhard Schilcher, Stephan Mose, Karl T Beer, Ulrich Burger, Chris Dougherty, Hermann Frommhold Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
21. T.J. Littlewood, E. Bajetta, J.W.R. Nortier, E. Vercaemmen, and B. Rapoport for the Epoetin Alfa Study Group. Effects of Epoetin Alfa on Hematologic Parameters and Quality of Life in Cancer Patients Receiving Non-platinum Chemotherapy: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865-2874.
22. RCP. EMEA estensione delle indicazioni Darbepoetina 11 agosto 2003
23. Glaspy J.A. et al. A dose-finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anemia in patients receiving multicycle chemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 84:(Supplement 1) 17-23.
24. Glaspy J.A. et al. Darbepoetin Alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anemia associated with cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 2002; 87: 268-276.
25. J. Vansteenkiste, R. Pirker, B. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of Darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Nation. Cancer Inst* 2002;94:1211-20.
26. Hedenus M et al : Efficacy and safety of Darbepoetin alfa in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003;122: 394.
27. Cazzola Mario et al. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003; 122:386-393.
28. Osterborg A. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of Recombinant human erythropoietin in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002;20:2486-94.
29. Porter JC et al. Recombinant human erythropoietin reduces the need for erythrocyte and platelet transfusions in pediatric patients with sarcoma: a randomized, double-blind, placebo controlled trial *J Pediatr* 1996;129:656-660.
30. Leon P. et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in children with solid malignant tumors. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:110-116.
31. Varan A et al. Recombinant human erythropoietin treatment for chemotherapy-related anemia in children. *Pediatrics* 1999;103:16.
32. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized, double-blind, placebo controlled study with subcutaneous Recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998;103:1070-1074.
33. Casadenavall N et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469-475.
34. Locatelli F et al. Once weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study *Am J Kidney Dis* 2002;40:119-25.
35. Barnett I. Arnold, Pierre Y. Cremieux. Dose conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa for patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2003; 2385: 690-694.
36. Kaufman J. et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis *N Engl J Medic* 1998;339:578-582.
37. Weiss L. et al. The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized controlled multicenter trial. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:2014-2019.
38. McClellan W. et al. Subcutaneous erythropoietin results in lower dose and equivalent hematocrit levels among adult hemodialysis patients: results from the 1998 end-stage renal disease core indicators project. *Am J Kidney Dis* 2001;37:(53).
39. Glaspy J. et al. A randomized, active-control, pilot trial of front-loaded dosing regimens of darbepoetin-alfa for the treatment of patients with anemia during chemotherapy for malignant disease. *Cancer* 2003;97:1312-20.
40. Glimelius B. et al. Epoetin beta in the treatment of anemia in patients with advanced gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 434-440.
41. Littlewood TJ. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non platinum chemotherapy: results of a randomized double blind placebo-controlled trial *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
42. Boogaerts M. et al. Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease. *Br J Cancer* 2003;88:988-995.
43. Seidelfeld J. et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials *J Nation Cancer Inst* 2001;93: 1204-14.