

7. USO DI FILGRASTIM BIOSIMILARE

Ylenia Ingrasciotta², Francesco Giorgianni¹, Jenny Bolcato³, Alessandro Chinellato³, Roberta Pirolo³, Michele Tari⁴, Valentina Ientile¹, Rosa Gini⁵, Maria Carmela Santarpia¹, Armando Genazzani⁶, Ilaria Uomo⁷, Maurizio Pastorello⁷, Walter Sebastiano Pollina Addario⁸, Salvatore Scondotto⁸, Pasquale Cananzi⁹, R. Da Cas¹⁰, G. Traversa¹⁰, M. Rossi¹¹, Achille Patrizio Caputi^{1,2}, Gianluca Trifirò¹

¹Università di Messina, Messina; ²AOU Policlinico G. Martino, Messina; ³ULSS9, Treviso; ⁴ASL Caserta; ⁵ARS Toscana;

⁶Università A. Avogadro, Novara; ⁷ASL Palermo; ⁸Osservatorio di Epidemiologia, Palermo; ⁹Servizio Regionale Siciliano di Farmacovigilanza, Palermo; ¹⁰Istituto Superiore di Sanità; ¹¹Regione Umbria

DOMANDA

La commercializzazione dei biosimilari ha modificato il pattern prescrittivo dei fattori di crescita granulocitari?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'aumento della spesa farmaceutica, soprattutto quella correlata ai farmaci biologici, rappresenta oggi una delle maggiori preoccupazioni del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)¹. Alla scadenza del brevetto dei farmaci biologici, i corrispondenti biosimilari possono essere immessi in commercio, dopo aver ottenuto l'approvazione da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). I biosimilari vengono definiti come farmaci biologici simili a un farmaco biologico già autorizzato (prodotto di riferimento), nei confronti del quale è stata dimostrata la comparabilità in termini di caratteristiche qualitative, attività biologica, efficacia e sicurezza². Inoltre, i biosimilari garantiscono una riduzione del prezzo d'acquisto pari al 20-30% rispetto al prodotto di riferimento³. I biosimilari disponibili in Europa sono attualmente 36, il primo dei quali è stato approvato nel 2006⁴.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha definito i biosimilari come valide alternative terapeutiche che andrebbero preferite ogni qualvolta rappresentano un vantaggio economico, soprattutto nei pazienti naive (mai trattati o con una precedente esposizione al farmaco sufficientemente lontana nel tempo). D'altro canto, la prescrizione di un farmaco biologico rimane una decisione clinica affidata al clinico prescrittore⁵.

Il filgrastim è un fattore stimolante la crescita granulocitaria (G-CSF) ed è uno dei farmaci biologici per i quali il corrispondente biosimilare è attualmente disponibile in Italia, oltre al biosimilare di somatropina, epoetina α , follitropina α , insulina glargine, infliximab, etanercept e rituximab. Si stima che in Europa il biosimilare del filgrastim possa garantire un risparmio tra 0,7 e 1,8 miliardi di Euro entro il 2020⁶.

Oltre al prodotto di riferimento e al biosimilare del filgrastim, altri G-CSF disponibili in Italia sono: lenograstim, pegfilgrastim e lipegfilgrastim. Le principali differenze tra i G-CSF riguardano le indicazioni d'uso (filgrastim è approvato per il trattamento di un più ampio range di condizioni cliniche), il regime posologico, la via di somministrazione

e il costo. filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim e lipegfilgrastim sono approvati per ridurre l'incidenza della neutropenia indotta da chemioterapia. Filgrastim e lenograstim sono anche indicati nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a trapianto del midollo osseo o per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico. Inoltre, filgrastim è approvato nel trattamento della neutropenia in pazienti con HIV o con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica. Il costo di filgrastim e lenograstim per trattare la neutropenia in pazienti con cirrosi epatica o sottoposti a trapianto di fegato o rene è rimborsato dal SSN, secondo il regime della L. 648/96.

Negli ultimi anni, l'uso dei biosimilari è aumentato sul territorio nazionale, seppure in misura diversa nelle varie Regioni italiane, come descritto dal Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia (OsMed), probabilmente come conseguenza di diversi interventi di politica sanitaria adottati a livello loco-regionale per promuovere l'uso dei biosimilari, soprattutto nei pazienti incidenti. Considerando i G-CSF, i Rapporti OsMed hanno riportato un *trend* in crescita nell'uso del biosimilare del filgrastim fino al 2015 (nel 2015, +16,5% per il biosimilare del filgrastim rispetto all'anno precedente)⁷, con una successiva riduzione nel 2016⁸.

Solo pochi studi osservazionali hanno valutato il *pattern* prescrittivo dei G-CSF in pratica clinica. Due studi hanno esplorato il *pattern* prescrittivo dei G-CSF disponibili in commercio, esaminando gli *outcome* clinici relativi all'uso del filgrastim biosimilare per la profilassi della neutropenia indotta da chemioterapia in pratica clinica^{9,10}. Tali studi forniscono dati rassicuranti circa l'*effectiveness* e la sicurezza del filgrastim biosimilare, ma hanno evidenziato anche una variabilità nei *pattern* d'uso dei G-CSF tra i diversi Paesi europei considerati. In Italia, uno studio del 2017¹¹, condotto sulle banche dati amministrative della Regione Lazio ha inoltre mostrato un *trend* in crescita nell'uso del filgrastim biosimilare (circa il 50% di tutte le prescrizioni di G-CSF) a seguito di politiche sanitarie mirate alla promozione dell'uso di tali farmaci.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per valutare come i G-CSF erano impiegati in pratica clinica, sono stati usati i dati provenienti dalle banche dati amministrative di due Regioni italiane (Toscana e Umbria) e di tre Aziende sanitarie locali (Caserta, Palermo e Treviso) negli anni 2009-2014 (i dati della Regione Umbria erano disponibili per gli anni 2011-2014). Tali banche dati contengono le informazioni, relative ai pazienti residenti nell'area di pertinenza, riguardanti le dispensazioni di farmaci rimborsati dal SSN, le schede di dimissione ospedaliera, il registro delle esenzioni per patologia, le diagnosi di dimissione dal Pronto soccorso.

È stato condotto uno studio di popolazione, retrospettivo, di farmaco-utilizzazione. Sono stati identificati tutti i soggetti con almeno una dispensazione di uno dei G-CSF in studio (i.e., filgrastim, sia prodotto di riferimento che biosimilare, pegfilgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim) negli anni in studio e sono stati individuati gli utilizzatori

incidenti (almeno 1 anno di *wash-out*). Gli utilizzatori incidenti sono stati caratterizzati in termini di caratteristiche demografiche, primo G-CSF dispensato e indicazione d'uso. È stata calcolata la prevalenza d'uso per 1.000 abitanti e la proporzione di utilizzatori di filgrastim biosimilare sul totale degli utilizzatori di G-CSF. Considerando il primo anno di trattamento, è stato inoltre esplorato lo *switching pattern*.

A partire da una popolazione complessiva di 7,3 milioni di soggetti assistiti nei centri coinvolti, sono stati individuati 30.247 pazienti (0,4%) che avevano ricevuto almeno una dispensazione dei farmaci in studio negli anni 2009-2014. Di questi, 29.083 (96,2%) erano utilizzatori incidenti. Il farmaco più utilizzato era filgrastim biosimilare (39,7% degli utilizzatori incidenti), in linea con la raccomandazione di AIFA, seguito da lenograstim (32,8%). La principale indicazione per la quale i G-CSF erano impiegati era il trattamento della neutropenia da chemioterapia ([Tabella 1](#)).

(b) pegfilgrastim vs. lenograstim

	Pegfilgrastim					Lenograstim				
	Caserta	Palermo	Toscana	Treviso	Umbria	Totale	Caserta	Palermo	Toscana	Treviso
	N= 1.152 (%)	N= 452 (%)	N= 2.413 (%)	N= 186 (%)	N= 122 (%)	N= 4.325 (%)	N= 1.409 (%)	N= 2.896 (%)	N= 4.609 (%)	N= 333 (%)
										N= 298 (%)
										N= 9.545 (%)
Sesso										
Maschi	393 (34,1)	117 (25,9)	1.023 (42,4)	100 (53,8)	60 (49,2)	1.693 (39,1)	584 (41,4)	1.241 (42,9)	2.208 (47,9)	130 (39,0)
Femmine	759 (65,9)	335 (74,1)	1.390 (57,6)	86 (46,2)	62 (50,8)	2.632 (60,9)	825 (58,6)	1.655 (57,1)	2.401 (52,1)	203 (61,0)
Età ± SD	56,7 ± 14,2	58,5 ± 13,5	59,4 ± 13,9	54,4 ± 15,5	61,9 ± 16,3	58,5 ± 14,2	58,0 ± 15,6	61,0 ± 13,5	61,2 ± 14,8	59,3 ± 14,2
Fasce d'età										
< 45	237 (20,6)	72 (15,9)	379 (15,7)	49 (26,3)	20 (16,4)	757 (17,5)	230 (16,3)	355 (12,3)	629 (13,6)	49 (14,7)
45-64	523 (45,4)	222 (49,1)	1.046 (43,3)	80 (43,0)	39 (32,0)	1.910 (44,2)	621 (44,1)	1.221 (42,2)	1.776 (38,5)	152 (45,6)
65-79	361 (31,3)	137 (30,3)	880 (36,5)	53 (28,5)	49 (40,2)	1.480 (34,2)	516 (36,6)	1.185 (40,9)	1.900 (41,2)	115 (34,5)
≥ 80	31 (2,7)	21 (4,6)	108 (4,5)	4 (2,2)	14 (11,5)	178 (4,1)	42 (3,0)	135 (4,7)	304 (6,6)	17 (5,1)
Indicazione d'uso										
Neutropenia indotta da chemioterapia	983 (85,3)	411 (90,9)	2.260 (93,7)	184 (98,9)	119 (97,5)	3.957 (91,5)	1.247 (88,5)	2.764 (95,4)	4.209 (91,3)	315 (94,6)
Altre	95 (8,2)	6 (1,3)	104 (4,3)	2 (1,1)	2 (1,6)	209 (4,8)	89 (6,3)	28 (1,0)	205 (4,4)	13 (3,9)
Non classificabile	74 (6,4)	35(7,7)	49 (2,0)	-	1 (0,8)	159 (3,7)	73 (5,2)	104 (3,6)	195 (4,2)	5 (1,5)
										6 (2,0)
										383 (4,0)

*Utilizzatori incidenti di G-CSF: utilizzatori di G-CSF senza alcuna dispensazione di G-CSF nell'anno precedente la Data Indice (data della prima dispensazione di G-CSF nel periodo in studio).

Legenda: SD= Deviazione standard

I pazienti (n= 35) che hanno ricevuto due diversi G-CSF alla Data Indice sono stati esclusi.

Gli utilizzatori incidenti di lipetilgrastim (n= 37) sono stati esclusi.

Altre: include neutropenia congenita/citica/non specificata (in pazienti con infezioni severe e frequenti), neutropenia dovuta a infezione da HIV, neutropenia in pazienti con cirrosi epatica o sottoposti a trapianti di fegato o rene o midollo osseo o altro organo non specificato.

Non classificabile: si riferisce a pazienti per i quali non è stato possibile risalire all'indicazione per la quale iG-CSF erano impiegati.

La prevalenza d'uso dei G-CSF ([Figura 1](#)) era aumentata negli anni in studio da 0,8 per 1.000 abitanti nel 2009 a 1,1 per 1.000 abitanti nel 2014. Stratificando per tipo di G-CSF, la prevalenza del filgrastim prodotto di riferimento si era ridotta da 0,2 a 0,1 per 1.000 abitanti nel periodo 2009-2014, mentre quella del lenograstim si era mantenuta costante nei primi 3 anni (0,5 per 1.000 abitanti) per diminuire successivamente (0,1 per 1.000 abitanti nel 2014). D'altro canto, era aumentata la prevalenza d'uso del filgrastim biosimilare (da 0 a 0,7 per 1.000 abitanti nel 2014).

È stato osservato un aumento nella proporzione di utilizzatori di filgrastim biosimilare nel tempo ([Figura 2](#)), dallo 0,2% degli utilizzatori totali di G-CSF nel 2009 al 66,2% nel 2014, con gli incrementi maggiori a Treviso (fino al 89,1%), Palermo (fino al 79,1%) e in Toscana (da 0,4% a 71,1%), mentre in Umbria la percentuale di utilizzatori di filgrastim biosimilare era cresciuta da 40,2% a 80,0%. A Caserta la proporzione di utilizzatori di biosimilare aveva raggiunto il 27,7% nel 2014. Tale eterogeneità geografica è probabilmente legata ai diversi interventi di politica sanitaria, adottati a livello loco-regionale per promuovere l'uso dei biosimilari. In particolare, in base alla normativa adottata in Regione Umbria, il tasso di utilizzo di farmaci biosimilari (se disponibili ad un costo inferiore a quello dell'originator) doveva essere almeno pari all'incidenza degli utilizzatori incidenti¹². In Sicilia, il primo intervento che suggeriva l'uso dei biosimilari nei pazienti incidenti è stato successivamente sostituito da quello che imponeva il biosimilare come prima scelta in questi pazienti^{13,14}. Inoltre, sia a Palermo che a Caserta, il costo del G-CSF prescritto è direttamente addebitato al clinico prescrittore, qualora non si tratti del farmaco a più basso costo e non sia stata fornita un'adeguata giustificazione^{14,15}. In Toscana e a Treviso, sono invece state stabilite soglie minime di uso del biosimilare, in termini di Dosi Definite Die (DDD)/1.000 abitanti die o confezioni dispensate¹⁶⁻¹⁹ e i prescrittori e i Direttori generali delle strutture ospedaliere di Treviso ricevono degli incentivi qualora tali soglie minime vengano raggiunte. Questi differenti approcci di politica sanitaria, oltre alle diverse procedure d'acquisto adottate nelle Regioni per i farmaci biosimilari e per i prodotti di riferimento e allo scetticismo dei clinici circa la comparabilità tra biosimilari e prodotti di riferimento in termini di efficacia e sicurezza potrebbero aver contribuito all'eterogeneità nell'uso dei G-CSF nei cinque centri considerati.

Figura 1 - Prevalenza d'uso dei G-CSF per 1.000 abitanti, stratificata per anno di calendario e centro

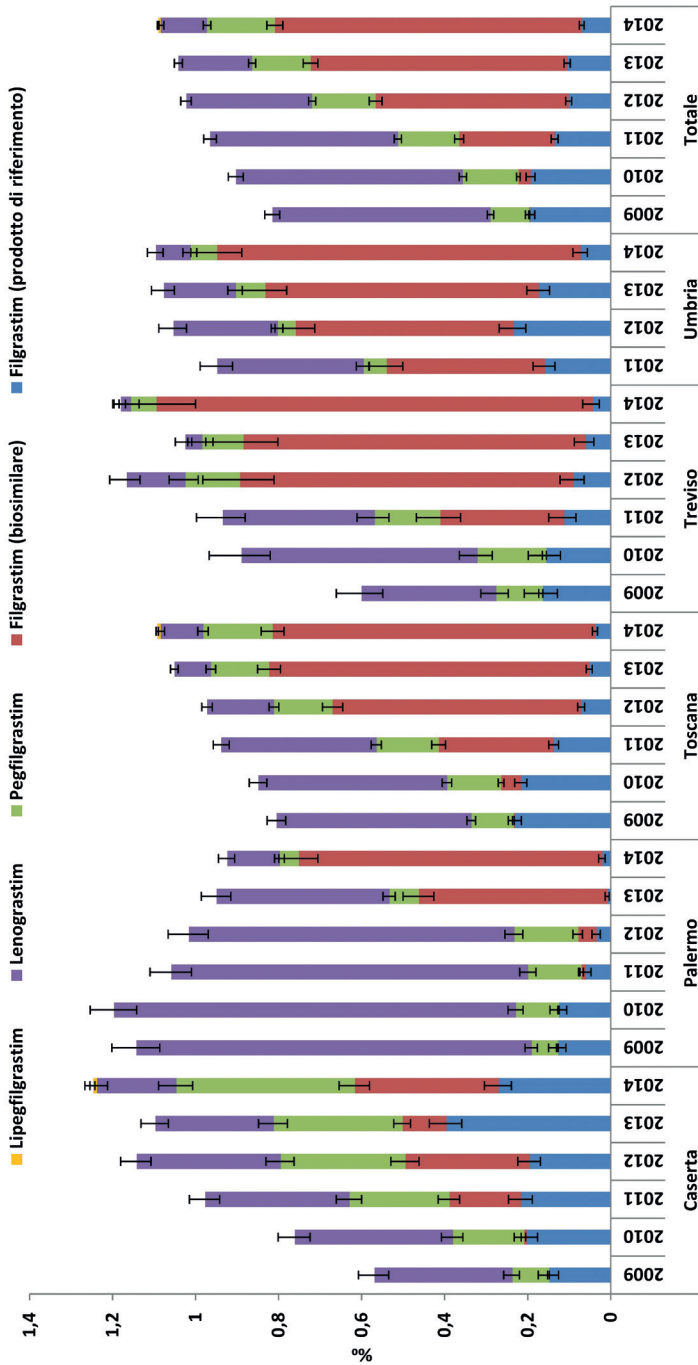
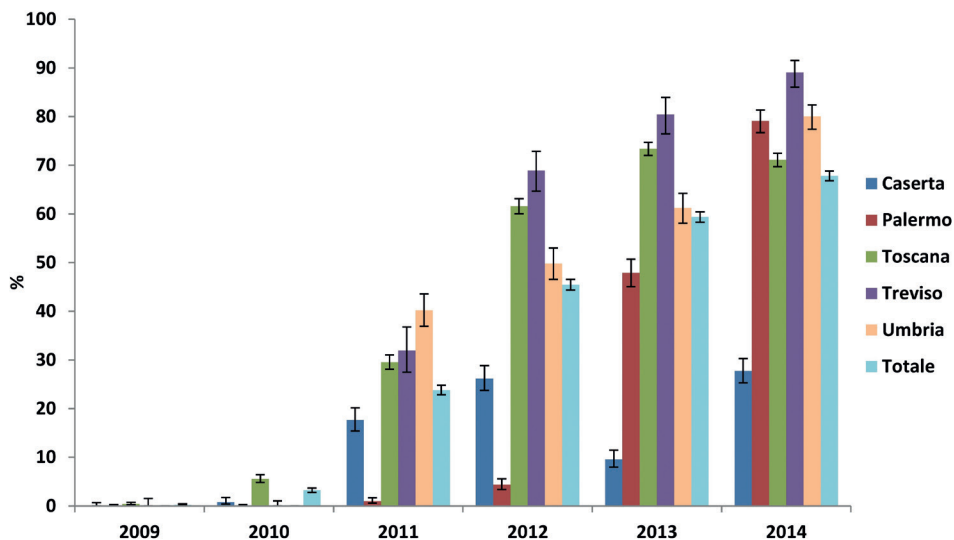
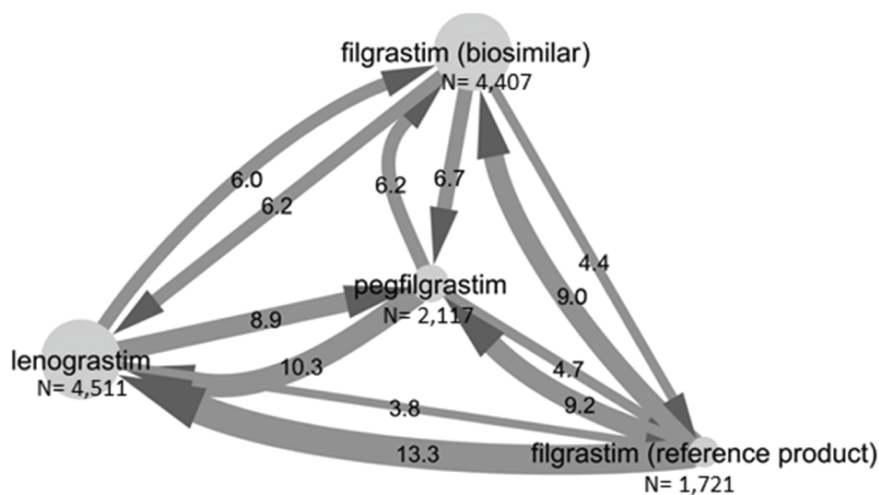


Figura 2 - Proporzione (%) degli utilizzatori di filgrastim biosimilare sul totale degli utilizzatori di G-CSFs, stratificata per anno di calendario e centro



Considerando il primo anno di trattamento, è emerso che lo *switch* è un'attività frequente che si verificava nel 20,3% degli utilizzatori incidenti (Figura 3). In particolare, lo *switch* si verificava più frequentemente da filgrastim prodotto di riferimento e pegfilgrastim verso lenograstim (13,3% e 10,3%, rispettivamente) e da filgrastim prodotto di riferimento verso pegfilgrastim (9,2%).

Figura 3 - Switching pattern tra i diversi G-CSF durante il primo anno di trattamento

Legenda: percentuali sono calcolate sul totale degli utilizzatori del G-CSF di partenza.

RISPOSTA

Il presente studio ha evidenziato che, negli anni 2009-2014, l'uso del filgrastim biosimilare è aumentato in maniera rilevante, soprattutto nei pazienti incidenti, ma è stata osservata una eterogeneità considerevole nei cinque centri italiani considerati. Tale variabilità geografica è probabilmente legata ai diversi interventi di politica sanitaria adottati a livello loco-regionale, atti a promuovere l'uso dei biosimilari. La pratica dello *switch* è risultata frequente, soprattutto verso pegfilgrastim e lenograstim rispetto al filgrastim biosimilare, riaprendo la discussione circa l'intercambiabilità dei diversi G-CSF. Il presente studio sottolinea la necessità che vengano adottate le più efficaci strategie per promuovere l'uso dei farmaci biologici a minor costo e garantire la sostenibilità del SSN.

Referenze

1. Blackstone EA, Fuhr JP. The economics of biosimilars. *AmHealth Drug Benefits*. 2013;6(8):469–78.
2. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Accessed 11 Nov 2017.
3. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, et al. Biosimilar drugs: concerns and opportunities. *BioDrugs*. 2007;21:351–6.
4. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&keyword=Enter%20keywords&searchType=name&alreadyLoaded=true&status=Authorised&jenabled=false&searchGenericType=biosimilars&orderBy=authDate&pageNo=1. Accessed 11 Nov 2017.

5. Agenzia Italiana del Farmaco. Position Paper sui Farmaci Biosimilari (28/05/2013). http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf. Accessed 11 Nov 2017.
6. Hausteijn R, de Millas C, Hoer A. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *GaBI J.* 2012;1(3-4):120-6.
7. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2015. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015_AIFA.pdf. Accessed 11 Nov 2017.
8. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2016. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2016_AIFA.pdf. Accessed 11 Nov 2017.
9. Gascon P, Aapro M, Ludwig H, et al. Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia with biosimilarfilgrastim (the MONITOR-GCSFstudy). *Support Care Cancer.* 2016;24(2):911-25.
10. Tesch H, Ulshöfer T, Vehling-Kaiser U, et al. Prevention and treatment of chemotherapy-induced neutropenia with the biosimilarfilgrastim: a non-interventional observational study of clinical practice patterns. *Oncol Res Treat.* 2015;38(4):146-52.
11. Trotta F, Mayer F, Mecozzi A, et al. Impact of Guidance on the Prescription Patterns of G-CSFs for the Prevention of Febrile Neutropenia Following Anticancer Chemotherapy: A Population-Based Utilization Study in the Lazio Region. *BioDrugs.* 2017 Apr;31(2):117-124.
12. Regione Umbria. Deliberazione della Giunta Regionale 15 luglio 2013, n. 799. "Misure per aumentare la prescrizione di farmaci a brevetto scaduto" <http://www2.regione.umbria.it/bollettini/consultazione.aspx?arc=si&parte=1&y=2013>. Accessed 11 Nov 2017.
13. Regione Sicilia. Prontuario Terapeutico Ospedaliero-Territoriale della Regione Siciliana (PTORS). Allegato al D.A. n. 01718 del 15/09/2011. http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_DipPianificazioneStrategica/PIR_DPSServizio7News/Allegato%20al%20DA%201718%20del%2015-09-2011.pdf. Accessed 11 Nov 2017.
14. Regione Sicilia. D. A. n. 540/14 "Misure volte a promuovere l'utilizzo di Farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia". Chiarimenti del 17/06/2014. http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute. Accessed 20 Apr 2016.
15. ASL Caserta. Decreto Commissariale n. 44: "Misure di controllo della spesa farmaceutica". 14/07/2010. http://www.aslcaserta.it/portale/Portals/0/doc_pub/2012/ATTIREGIONE/dca_44_Misure%20di%20controllo%20spesa%20farmaceutica.pdf. Accessed 14 Dec 2015.
16. Regione Toscana. Deliberazione della Giunta Regionale 28 luglio 2014, n. 644. Regione Toscana - BURT del 06/08/2014. <http://www.regione.toscana.it/documents/10180/11864888/PARTE?i?n.731?del%2006.08.2014.pdf/ae79493b-3af0-451b-986d-c21ae3d7c3ec>. Accessed 14 Dec 2015.
17. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 2369: "Integrazione obiettivi per l'anno 2012 alle Aziende ULSS del Veneto, all'Azienda Ospedaliera di Padova, all'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e all'IRCCS Istituto Oncologico Veneto". 29/12/2011. <http://bur.regione.veneto.it/BurVServices/Pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=236998>. Accessed 11 Nov 2017.

18. Regione Veneto. Linee di indirizzo per l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci nelle Aziende ULSS della Regione Veneto. 20/05/2013. <http://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/HomeConsultazione.aspx>. Accessed 20 Apr 2016.
19. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 2533: Determinazione degli obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi per le Aziende ULSS del Veneto, l'Azienda Ospedaliera di Padova, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e per l'IRCCS "Istituto Oncologico Veneto"- anno 2014. 20/12/2013. <http://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=265138>. Accessed 14 Dec 2015.