
4. UTILIZZO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA IN ALCUNE REGIONI ITALIANE

Ylenia Ingrasciotta, Salvatore Cannavò, Gianluca Trifirò, Università di Messina

Ilaria Marciandò, Francesco Giorgianni, Valentina Ientile, AOU Policlinico "G. Martino"

Alessandro Chinellato, ULSS-9, Treviso

Daniele Ugo Tari, ASL Caserta

Rosa Gini, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Maurizio Pastorello, ASP Palermo

Salvatore Scondotto, Osservatorio epidemiologico Regione Sicilia

Pasquale Cananzi, Servizio regionale siciliano di farmacovigilanza

Giuseppe Traversa, Istituto superiore di sanità

Francesco Trotta, Agenzia italiana del farmaco

Antonio Addis, Valeria Belleudi, Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale - Regione Lazio

DOMANDA

La commercializzazione dei biosimilari ha modificato il pattern prescrittivo dell'ormone della crescita?

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 al farmaco biologico di riferimento già autorizzato, nei confronti del quale è stata dimostrata la comparabilità in termini di caratteristiche qualitative, attività biologica, efficacia e sicurezza [2]. Inoltre, i biosimilari garantiscono una riduzione del prezzo d'acquisto pari al 20-30% rispetto al prodotto di riferimento [3]. I biosimilari disponibili in Europa sono attualmente 53, il primo dei quali è stato approvato nel 2006. L'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha definito i biosimilari come valide alternative terapeutiche che andrebbero preferite ogni qualvolta rappresentino un vantaggio economico, soprattutto nei pazienti naïve (mai trattati o con una precedente esposizione al farmaco sufficientemente lontana nel tempo). D'altro canto, la scelta di un farmaco biologico rimane una decisione clinica affidata al clinico prescrittore.

La somatropina è un prodotto biologico contenente ormone della crescita ricombinante (rGH), autorizzata, negli adulti con marcata carenza di GH, come terapia sostitutiva e, nei bambini, per diverse condizioni associate a disturbi della crescita e bassa statura, come la sindrome di Turner o di Prader-Willi, insufficiente secrezione di

GH, insufficienza renale cronica (IRC) o in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA). In Italia, sono disponibili diversi dispositivi della somatropina, i quali differiscono per aspetti tecnici, quantità di rGH e costi. Dal 2006, rGH biosimilare è disponibile sul mercato europeo ed italiano, mentre nessun rGH biosimilare è stato commercializzato negli Stati Uniti (USA).

Il rapporto OsMed del 2017 mostra un aumento del consumo complessivo di rGH rispetto al 2016, soprattutto nell'uso del biosimilare (+ 101,8% per rGH biosimilare), che ha contribuito alla riduzione della spesa del -4,4%. Inoltre, tra i preparati sistemici a base di ormoni, erogati dalle strutture sanitarie pubbliche, rGH è al primo posto per costo, con una spesa pro capite di € 1,4 [4]. Tuttavia, è stata segnalata una differenza rilevante nel consumo complessivo di rGH in tutte le regioni italiane, mostrando un modello irregolare in tutto il Paese. Il "registro nazionale degli utilizzatori di rGH" è stato istituito per monitorare le prescrizioni rGH con l'obiettivo di prevenire qualsiasi rischio associato all'uso inappropriato. Inoltre, ogni anno, l'Istituto superiore di sanità pubblica un report su questi farmaci, ma la raccolta di questi dati non è omogenea in tutto il Paese ed attualmente è disponibile solo per alcune regioni. I risultati ottenuti dall'unico studio pubblicato utilizzando i dati del registro nazionale mostrano in Piemonte un tasso di prevalenza del trattamento con rGH (pazienti <18 anni) dello 0,9 per 1.000 abitanti nel 2004 [5], mentre i dati ottenuti dall'ultimo report nazionale del registro mostrano una prevalenza dell'uso di rGH di circa lo 0,2 per 1.000 abitanti nelle regioni disponibili [6]. La terapia con ormone della crescita ricombinante richiede regolari iniezioni sottocutanee ogni giorno. Inoltre, l'aderenza al trattamento raccomandato è cruciale per raggiungere i risultati e raggiungere l'altezza finale [7], ma la non-aderenza è un problema comune in pratica clinica, specialmente nei pazienti pediatrici (circa metà dei bambini non è completamente aderente al trattamento) [7]. Inoltre, anche se la terapia con rGH non è sempre indicata dopo il raggiungimento dell'altezza finale, diversi studi hanno mostrato gli effetti negativi su ossa e massa muscolare dell'interruzione con rGH durante l'età di transizione [8] in caso di grave insufficienza di GH. In letteratura non sono disponibili studi di popolazione che abbiano valutato il pattern prescrittivo di rGH in diverse regioni Italiane dove diversi interventi di politica sanitaria hanno promosso l'uso dei biosimilari.

Dal momento che, in Italia, l'rGH è al primo posto per la spesa farmaceutica riguardante i preparati ormonali, le banche dati amministrative possono rappresentare uno strumento valido per monitorare in modo continuo e rapido l'uso di questo farmaco in pratica clinica e per supportare i decision maker nell'adozione di un monitoraggio post-marketing efficace per garantire un maggiore risparmio economico piuttosto che promuovere solo l'utilizzo della somatropina a più basso costo.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per valutare come l'rGH è stato impiegato in pratica clinica, sono stati usati i dati provenienti dalle banche dati amministrative di tre Regioni italiane (Lazio, 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), coprendo più di 14 milioni di assistiti (circa il 25% dell'intera popolazione italiana). Tali banche dati contengono le informazioni, relative ai pazienti residenti nell'area di pertinenza, riguardanti le dispensazioni di farmaci rimborsati dall'SSN, le schede di dimissione ospedaliera, il registro delle esenzioni per patologia, le diagnosi di dimissione dal Pronto soccorso. In Italia, la prescrizione di rGH è associata ad un piano terapeutico che viene compilato dallo specialista, riportando il nome commerciale, il regime posologico, il numero di confezioni da dispensare e l'indicazione d'uso esatta. Nei centri di Caserta e Treviso ed in Regione Lazio, i piani terapeutici sono disponibili in formato elettronico. È stato condotto uno studio di popolazione, retrospettivo, di farmaco-utilizzazione. Sono stati identificati tutti i soggetti con almeno una dispensazione di rGH in studio, sia prodotto di riferimento che biosimilare, negli anni in studio e sono stati individuati gli utilizzatori incidenti (almeno 1 anno di wash-out). È stata calcolata la prevalenza d'uso (per 1.000 abitanti) aggiustata per età e la proporzione di utilizzatori di rGH biosimilare sul totale degli utilizzatori di rGH. È stata, inoltre, calcolata la persistenza al trattamento con rGH, stratificando per sesso e classi di età (≤ 11 ; 12-17; 18-25; > 25 anni) e specialità medicinale. Gli utilizzatori incidenti di rGH erano considerati *discontinuers* se avevano almeno 60 giorni di gap tra due trattamenti consecutivi di rGH. I sei centri sono stati anonimizzati in tutte le analisi.

A partire da una popolazione complessiva di più di 14 milioni di assistiti nei centri coinvolti, sono stati individuati 6.785 pazienti (0,4%) che avevano ricevuto almeno una dispensazione dei farmaci in studio negli anni 2009-2014. Di questi, 4.493 (96,2%) erano utilizzatori incidenti. Si trattava principalmente di utilizzatori maschi (rapporto maschi/femmine=1,3). La maggior parte degli utilizzatori di rGH aveva età inferiore a 11 anni (maschi=1.076; 42,2%). Gli utilizzatori incidenti avevano un'età media di 12 anni. Tra le comorbidità considerate, il 13,9% degli utilizzatori naïve rGH era affetto da ipertensione, seguita dal 13,3% e 7,3% dei pazienti affetti da disturbi della tiroide e diabete, rispettivamente.

La prevalenza d'uso di rGH era eterogenea tra i centri, con una prevalenza due volte maggiore nel centro n. 2 rispetto ai centri n. 4 e n. 1 (**Figura 1**). In generale, questa è lievemente aumentata durante i primi due anni di osservazione (da 0,2 per 1.000 abitanti nel 2009 a 0,3 per 1.000 abitanti nel 2010), rimanendo stabile negli anni successivi. Complessivamente, la proporzione di utilizzatori di rGH biosimilare è risultata bassa, aumentando dal 6,6% nel 2009 al 7,8% nel 2014 (**Figura 2**). In particolare, è

stato osservato un trend in crescita negli anni nei centri n. 5 (5,0 vs 7,5%), n. 4 (4,7 vs 11,6%), e maggiormente nel centro n. 3 (5,2 vs 16,9%); al contrario, un trend decrescente nel tempo è stato osservato nei centri n. 1 (11,6 vs 2,1%) e n. 6 (7,7 vs 1,9%).

Figura 1

Prevalenza d'uso età-aggiustata di rGH per 1.000 abitanti, stratificata per anno di calendario e centro



Figura 2

Proporzione (%) di utilizzatori di rGH biosimilare sul totale degli utilizzatori di rGH, stratificata per anno di calendario e centro

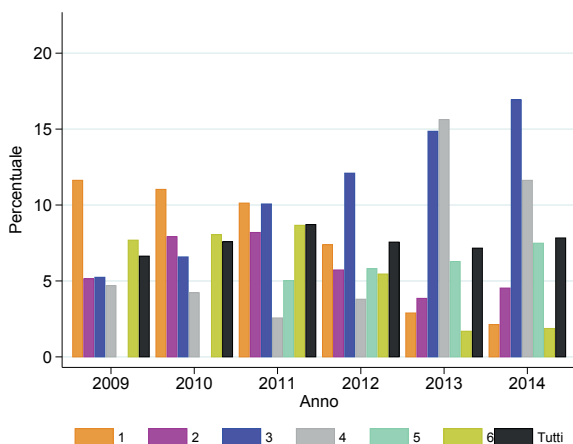
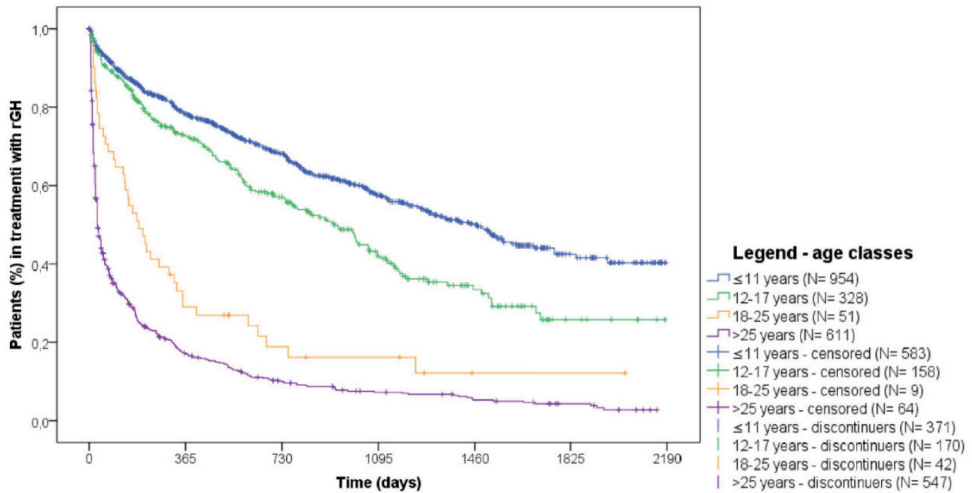
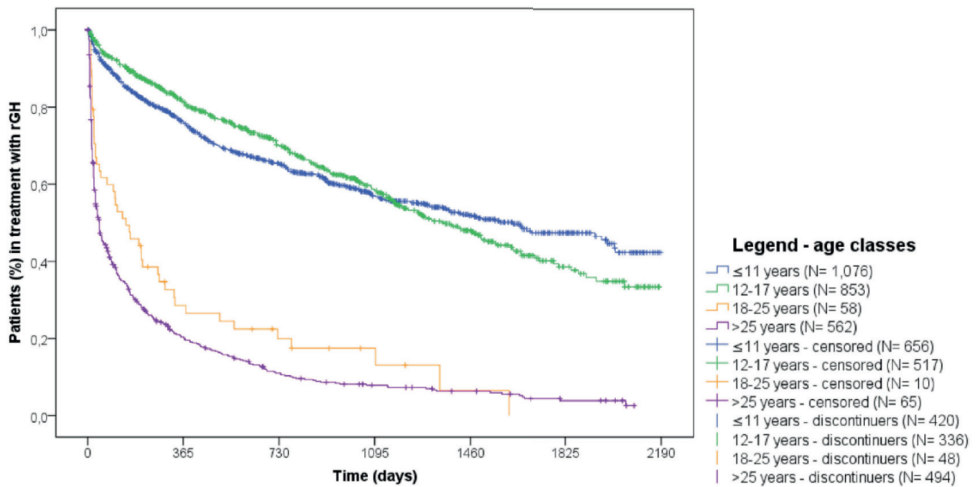


Figura 3

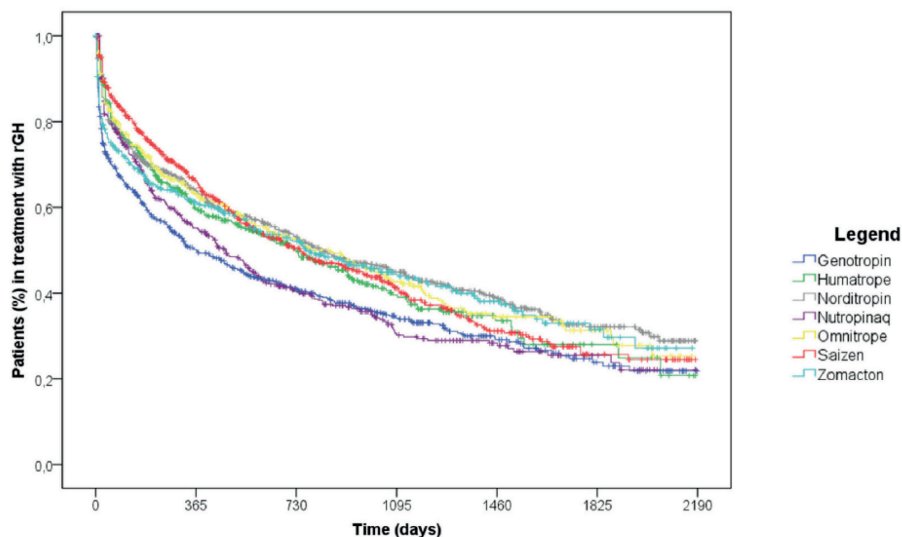
Persistenza al trattamento con rGH tra gli utilizzatori incidenti di rGH, stratificata per sesso e fasce di età

a) Femmine**b) Maschi**

L'interruzione del trattamento con rGH si verificava nel 54% del totale degli utilizzatori incidenti. Tra i *discontinuers*, gli utilizzatori intermittenti (pazienti che iniziavano nuovamente il trattamento con rGH dopo almeno 60 giorni di interruzione) erano il 39,3%. In media, questi hanno ricominciato il trattamento con rGH 5 mesi dopo la data di sospensione del farmaco. Del restante 60,7% di *discontinuers*, al 3,7 ed all'11,7% è stato diagnosticato un tumore e diabete mellito, mentre il 9,7% è stato ricoverato in ospedale principalmente a causa di insufficienza respiratoria o di eventi cardiovascolari o cerebrovascolari. Stratificando per sesso e classi di età, in entrambi i sessi, gli utilizzatori naïve >25 anni hanno interrotto il trattamento con rGH più frequentemente [maschi: N = 494 su 562 (87,9%); femmine: N = 547 su 611 (89,5%)] e prima rispetto ad altre classi di età (tempo mediano alla sospensione: maschi = 1,5 mesi, femmine = 1 mese). Le donne di età compresa tra i 12 ed i 17 anni hanno interrotto il trattamento più frequentemente e prima [N=170 su 328 totali (51,8%), tempo mediano di interruzione = 30,9 mesi] rispetto ai maschi della stessa classe di età [N = 336 su 853 totali (48,4%), tempo mediano all'interruzione = 45,3 mesi] (**Figura 3**). I risultati, inoltre, mostrano differenze statisticamente significative (p-value <0,05) nella persistenza al trattamento tra le varie specialità medicinali (**Figura 4**), ma non sono state osservate differenze statisticamente significative (p-value >0,05) nella persistenza al trattamento con rGH biosimilare (Omnitrope®) rispetto alle altre specialità medicinali (es. Humatrope®, Norditropin®, Saizen®, Zomacton®).

Figura 4

Persistenza al trattamento con rGH tra gli utilizzatori incidenti di rGH, stratificata per specialità medicinale



RISPOSTA

Il presente studio ha evidenziato che, negli anni 2009-2014, è stata osservata una notevole eterogeneità geografica nella prevalenza d'uso dell'ormone della crescita. Inoltre, negli anni, l'uptake del biosimilare di rGH è risultato basso ed eterogeneo tra i sei centri. Tale variabilità geografica è probabilmente legata ai diversi interventi di politica sanitaria adottati a livello loco-regionale, atti a promuovere l'uso dei biosimilari. Tuttavia, in generale, l'interruzione della terapia con ormone della crescita è risultato essere un fenomeno abbastanza frequente, soprattutto tra i pazienti di età >25 anni, ma non sono state osservate differenze statisticamente significative nella persistenza al trattamento con rGH biosimilare rispetto all'*originator*.

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. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
3. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, et al. Biosimilar drugs: concerns and opportunities. *BioDrugs*. 2007; 21: 351–6.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Report Nazionale sul consumo dei farmaci in Italia. (2017). Disponibile online: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2017_AIFA.pdf.
5. Migliaretti G, Aimaretti G, Borraccino A, Bellone J, Vannelli S, Angeli A, et al. Incidence and prevalence rate estimation of GH treatment exposure in Piedmont pediatric population in the years 2002-2004: data from the GH Registry. *J Endocrinol Invest* (2006) 29:438–42. doi:10.1007/BF03344127.
6. Pricci F, Agazio E, Villa M. Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita. Rapporti ISTISAN 15/31. Istituto Superiore di Sanità (2014). Disponibile online: http://www.iss.it/binary/publ/cont/15_31_web.pdf.
7. Kappelgaard AM, Laursen T. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res* (2011) 21:305–13. doi:10.1016/j.ghir.2011.09.004.
8. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Longitudinal changes of lumbar bone mineral density (BMD) in patients with GH deficiency after discontinuation of treatment at final height; timing and peak values for lumbar BMD. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2004) 60:175–84. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01949.x.