

3.3 Utilizzo di epoetine biosimilari

Premessa

Negli ultimi dieci anni, a seguito della scadenza del brevetto di alcuni di questi farmaci, lo sviluppo e l'introduzione sul mercato dei biosimilari (farmaci contenenti una versione del principio attivo contenuto in un farmaco biologico a brevetto scaduto, quest'ultimo detto originator) ha introdotto la possibilità di agire sulla spesa farmaceutica in modo rilevante (Blackstone, Joseph, 2013; Ventola, 2013). Infatti, in Italia, dove l'elevato costo dei farmaci biologici ha un forte impatto sulla spesa farmaceutica, l'introduzione sul mercato dei biosimilari ha portato una riduzione della spesa per questa categoria di farmaci di circa il 20-30%.

In base a quanto definito dalla Food and Drug Administration (FDA – Agenzia per gli alimenti e i medicinali) e dalla European Medicines Agency (EMA – Agenzia europea per i medicinali) i prodotti biosimilari devono possedere determinate caratteristiche di purezza, sicurezza e potenza d'azione farmacologica, che, insieme a specifici studi clinici, dimostrino l'equivalenza terapeutica rispetto al farmaco biologico di riferimento per le medesime indicazioni d'uso. Sono tuttavia numerosi i position paper di società scientifiche che hanno sollevato criticità sulle modalità di impiego dei biosimilari, data l'assenza di informazioni sulla loro efficacia e sicurezza nel contesto post-marketing. Ciò ha portato l'AIFA a raccomandare la prescrizione dei biosimilari di epoetina solo nei pazienti naïve al trattamento con questo farmaco o comunque in coloro non esposti al trattamento con l'originator per periodi di tempo sufficientemente prolungati (AIFA, 2013).

In tale contesto, la valutazione della farmacoutilizzazione delle epoetine (EPO), fra i primi medicinali biologici disponibili in Europa anche sotto forma di biosimilari, costituisce uno strumento importante per testare le modalità di penetrazione sul mercato dei biosimilari. In generale, in Italia, la farmacoutilizzazione delle EPO risente certamente sia delle direttive regionali già in essere sia del contributo decisionale del singolo medico prescrittore. Per quanto concerne la direttiva 592 attuata dalla Toscana nel 2010, l'utilizzo delle EPO biosimilari è disciplinato dalla presenza di un piano terapeutico indicato dal medico specialista e periodicamente valutato dall'unità di appropriatezza prescrittiva dell'Azienda sanitaria locale di riferimento. Le indicazioni d'uso delle EPO devono comprendere, come espressamente indicato dallo specialista, le medesime indicazioni degli originators, vale a dire l'insufficienza renale cronica (IRC) nei pazienti adulti/pediatrici, l'anemia indotta dalla chemioterapia nei pazienti adulti con tumore, e la sindrome mielodisplasica (solo per le EPO alfa e beta).

In questo approfondimento sono riportati i contenuti principali di uno studio recentemente pubblicato a cura del Dipartimento di epidemiologia clinica dell'Università di Messina (Ingrasciotta et al, 2015), frutto di un progetto a cui l'ARS ha partecipato e che ha avuto come oggetto la farmacoutilizzazione delle EPO in Toscana e in altre realtà italiane.

Metodi

Il periodo di studio di quest'analisi è compreso tra il 2009 e il 2013. Oltre ai flussi di dati amministrativi della Toscana sono stati utilizzati anche quelli delle ASL di Palermo, Treviso e Palermo. Limitatamente all'ASL di Palermo, i dati a disposizione per l'analisi riguardavano il periodo 2011-2013. Data l'esclusiva modalità di distribuzione le prescrizioni contenenti EPO sono state individuate attraverso il solo flusso FED tramite i codici ATC B03XA01, B03XA02 e B03XA03.

Tutti i pazienti con almeno una prescrizione di EPO e almeno un anno di osservazione sono stati inclusi nello studio. Sono state quindi calcolate le DDD per 1.000 abitanti pro die per le EPO originator e biosimilari dispensate tra il 2009 e il 2013. Il numero di abitanti (denominatore) equivale alla popolazione residente nel relativo anno.

Gli utilizzatori incidenti di EPO, vale a dire con dispensazione del farmaco tra gli anni 2009 e 2013 ma privi di precedenti dispensazioni del farmaco stesso nell'anno precedente, sono stati quindi descritti per le caratteristiche demografiche e la presunta indicazione d'uso. Quest'ultima viene definita come la presenza di una delle seguenti diagnosi concomitanti e/o precedenti alla data della prima prescrizione di EPO, ovvero registrate nel flusso SDO nel periodo precedente al 60-esimo giorno successivo alla la prima prescrizione di EPO: IRC (ICD9CM: 583*, 585*, 586*, codice esenzione per patologia: 023), tumore (ICD9CM: 140*-239*, codice esenzione per patologia: 048) e/o sindrome mielodisplasica (ICD9CM: 238.72-238.75). Gli utilizzatori di EPO per cui non era possibile la categorizzazione per indicazione d'uso attraverso la strategia sopra descritta sono stati classificati sulla base del dosaggio ricevuto nella prima prescrizione e secondo i criteri sotto elencati.

- IRC: <30.000 Unità internazionali/mL; darbepoetina alfa: <80-100 µg /mL)
- tumore: ≥30.000 Unità internazionali/mL; darbepoetina alfa: ≥80-100 µg /mL)

È stata poi valutata, sempre per i medesimi anni in studio, la proporzione di utilizzatori prevalenti di epoetine originator e biosimilari, e sono stati quantificati, sempre negli stessi anni, gli utilizzatori prevalenti, incidenti e switcher dei biosimilari. Gli switcher sono stati definiti come i pazienti per i quali si individua la dispensazione sia di un originator che di un biosimilare o viceversa durante il primo anno di trattamento con EPO.

Risultati

Durante il periodo di osservazione, la popolazione di studio cumulativa della regione Toscana e delle ASL di Palermo, Catania e Treviso corrispondeva ad un totale di 6 milioni e 571.697 persone (oltre il 10% dell'intera popolazione italiana). Di questi, 49.491 (0,8%) avevano ricevuto almeno una prescrizione di EPO nel periodo 2009-2013. L'83,4% di questi ultimi, corrispondente a 41.286 pazienti, erano utilizzatori naïve che nella maggior parte dei casi avevano iniziato la terapia con un prodotto originator (N=32.430; 78,5%) e molto meno frequentemente con un biosimilare (N=8.856; 21,5%). La distribuzione per genere ed età degli utilizzatori di biosimilari e originator mostrava valori confrontabili tra i due gruppi (**Tabella 3.2**). L'anemia secondaria a IRC era il motivo più frequente per l'utilizzo di EPO, principalmente in pazienti anziani, indipendentemente dal tipo di EPO, eccetto in Toscana dove il 60% dei pazienti avevano iniziato il trattamento con un biosimilare per il trattamento dell'anemia indotta da terapia antitumorale (Tabella 3.2).

Cumulativamente, la prevalenza d'uso di EPO è cresciuta da 2,9 per 1.000 abitanti nel 2009 a 3,4 per 1.000 abitanti nel 2011, con una leggera diminuzione nei seguenti 2 anni (3 per 1.000 nel 2013). Un andamento simile è stato osservato quando la stessa analisi è stata aggiustata per età. Nello specifico, in **Figura 3.10** sono riportate le stime di prevalenza d'uso di EPO per anno di calendario e area geografica.

In generale, si è osservato un trend di aumento dei nuovi utilizzatori che ricevevano un biosimilare come prima prescrizione di EPO in tutte le quattro aree geografiche considerate (**Figura 3.11**), sebbene più marcatamente a Treviso (0-45%) e in Toscana (0,7-37,6%). Trend simili sono stati osservati stratificando per indicazione d'uso.

La maggior parte degli utilizzatori di biosimilari erano utilizzatori naïve al trattamento con EPO (**Figura 3.12**). Darbepoetina alfa (Aranesp) e epoetina zeta (Retacrit) erano rispettivamente i più frequentemente prescritti tra originator e biosimilari. In particolare, si è osservato un aumento significativo delle prescrizioni di epoetina zeta (biosimilare dell'epoetina alfa) tra il 2009 e il 2013 (0-18% a Palermo, 0-21% a Caserta, 0-24% in Toscana e 0-38% a Treviso).

Tabella 3.2
Caratterizzazione degli utilizzatori incidenti di epoetine stratificata per tipo (originator vs biosimilare)

Genere	Originator					Biosimilare				
	Caserta N = 5.070 (%)	Palermo N = 2.677 (%)	Treviso N = 792 (%)	Toscana N = 23.891 (%)	Total N = 32.430 (%)	Caserta N = 1.294 (%)	Palermo N = 1.029 (%)	Treviso N = 409 (%)	Toscana N = 6.124 (%)	Total N = 8.856 (%)
Uomini	2.545 (50,2)	1.246 (46,5)	421 (53,2)	12.263 (51,3)	16.475 (50,8)	653 (50,5)	506 (49,2)	204 (49,9)	3.133 (51,2)	4.496 (50,8)
Donne	2.525 (49,8)	1.431 (53,5)	371 (46,8)	11.628 (48,7)	15.955 (49,2)	641 (49,5)	523 (50,8)	205 (50,1)	2.991 (48,8)	4.360 (49,2)
Età ± SD	68,1 ± 15,4	72,8 ± 14,0	67,6 ± 15,9	72,5 ± 14,9	71,8 ± 15,1	71,9 ± 12,9	72,9 ± 13,0	73,9 ± 15,2	72,4 ± 13,2	72,4 ± 13,2
Classi d'età										
<45	409 (8,1)	124 (4,6)	67 (8,5)	1.329 (5,6)	1.929 (5,9)	50 (3,9)	31 (3,0)	22 (5,4)	217 (3,5)	320 (3,6)
45-64	1.302 (25,7)	480 (17,9)	218 (27,5)	4.479 (18,7)	6.479 (20,0)	274 (21,2)	211 (20,5)	63 (15,4)	1.222 (20,0)	1.770 (20,0)
65-79	2.124 (41,9)	1.102 (41,2)	316 (39,9)	8.919 (37,3)	12.461 (38,4)	561 (43,4)	418 (40,6)	151 (36,9)	2.689 (43,9)	3.819 (43,1)
≥ 80	1.235 (24,4)	971 (36,3)	191 (24,1)	9.164 (38,4)	11.561 (35,6)	409 (31,6)	369 (35,9)	173 (42,3)	1.996 (32,6)	2.947 (33,3)
Indicazione d'uso										
IRC	2.763 (54,5)	1.724 (64,4)	394 (49,7)	13.750 (57,6)	18.631 (57,4)	749 (57,9)	559 (54,3)	254 (62,1)	2.385 (38,9)	3.947 (44,6)
Tumore	2.122 (41,9)	931 (34,8)	376 (47,5)	9.745 (40,8)	13.174 (40,6)	531 (41,0)	465 (45,2)	154 (37,7)	3.678 (60,1)	4.828 (54,5)
Sindrome mielodispl.	185 (3,6)	22 (0,8)	22 (2,8)	396 (1,7)	625 (1,9)	14 (1,1)	5 (0,5)	1 (0,2)	61 (1,0)	81 (0,9)

SD= Standard Deviation; IRC= insufficienza renale cronica.
* Utilizzatori di EPO senza alcuna dispensazione di EPO nell'anno precedente alla data indice (prima dispensazione):
pazienti (n = 11) che avevano ricevuto una dispensazione di un biosimilare e un originator in corrispondenza della data indice sono stati esclusi dall'analisi.

Figura 3.10

Prevalenza d'uso delle epoetine per 1.000 abitanti, stratificata per anno di calendario – Periodo 2009-2013

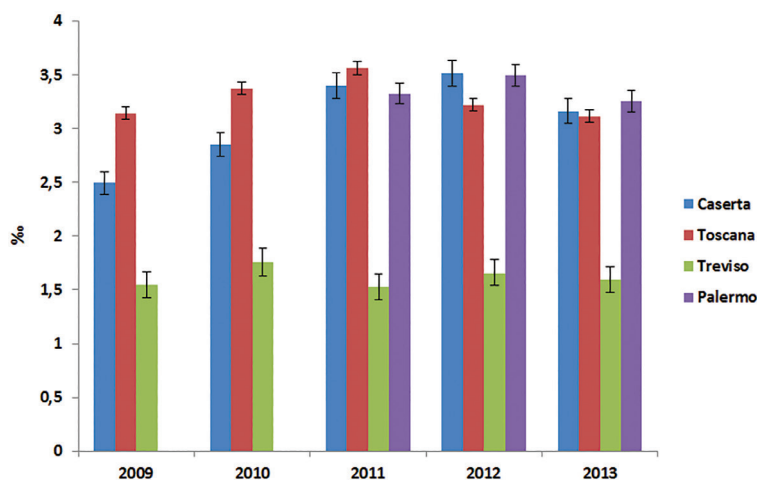


Figura 3.11

Proporzione di utilizzatori di biosimilari sul totale degli utilizzatori di epoetine, stratificata per anno di calendario – Periodo 2009-2013

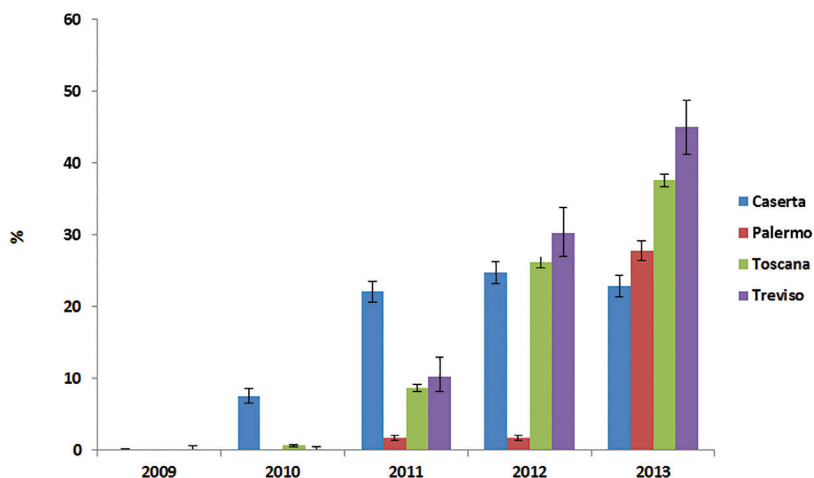
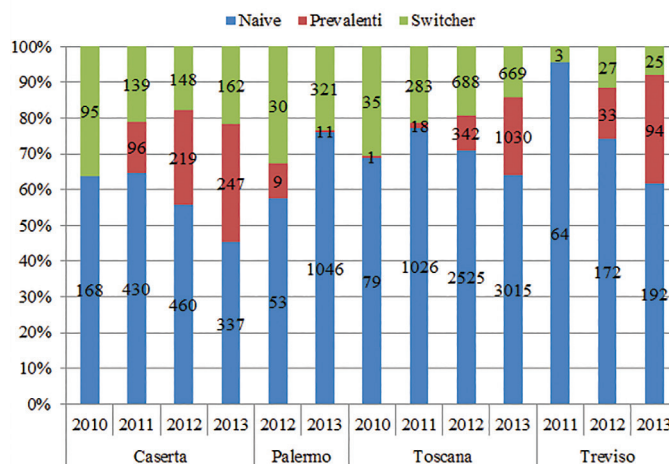


Figura 3.12
Modalità di utilizzo delle epoetine biosimilari, stratificate per anno di calendario – Periodo 2010-2013

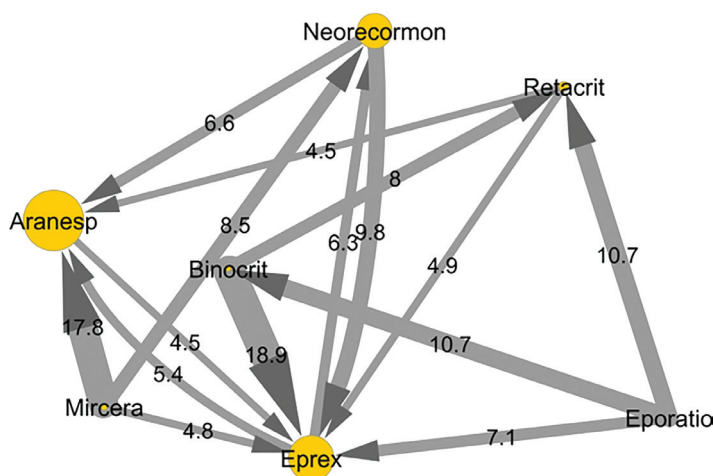


Naïve = nessuna dispensazione di EPO nell'anno precedente.

Prevalenti = dispensazione dello stesso biosimilare durante l'anno precedente.

Switcher = almeno una dispensazione di un EPO differente nell'anno precedente.

Figura 3.13
Modalità di switch degli utilizzatori di EPO durante il primo anno di terapia*



* La grandezza dei nodi indica il numero degli utilizzatori; lo spessore delle frecce indica la proporzione degli switcher (minimo 4%); gli switch sono contati solo una volta per paziente e soltanto il primo switch è stato considerato per l'analisi. Gli utilizzatori di Globuren sono stati inclusi in quelli di Eprex. Gli utilizzatori di Nespo sono stati inclusi in Aranesp. L'Abseamed non è stato incluso nella figura perché non sono stati osservati switch per questo farmaco.

In **Figura 3.13** viene illustrato lo switching tra diversi EPO durante il primo anno di trattamento. Lo switch terapeutico tra diverse EPO è risultato essere molto frequente (17%). Questo avveniva preferibilmente verso un prodotto originator (84,1%) piuttosto che un biosimilare (15,9%). In particolare gli utilizzatori di EPO passavano più frequentemente a Eprex (29,4% di tutti gli switcher), il prodotto originator dell'epoetina alfa. Inoltre, il 27,6% degli utilizzatori di Binocrit passava ad Eprex a Palermo, il 18,9% in Toscana, soltanto il 6,7% degli utilizzatori di Binocrit passava ad Eprex a Treviso e nessuno a Caserta.

Commento

Per quanto riguarda la Toscana, nonostante negli anni successivi al 2011 la prevalenza d'uso di EPO in Toscana abbia subito un calo sensibile, la percentuale di utilizzatori di biosimilari sul totale dei trattati con EPO è cresciuta in maniera costante durante tutto il periodo compreso tra il 2009 e il 2013 (0,7-37,6%), indipendentemente dall'indicazione d'uso. Cifre analoghe riguardanti le modalità d'utilizzo delle EPO a livello nazionale sono state riportate dal Rapporto OsMed 2013 sebbene queste ultime non siano direttamente confrontabili con i risultati della presente analisi. Infatti, l'OsMed ha riportato tra il 2011 e il 2013 un sensibile aumento della percentuale di soggetti in trattamento incidente con EPO alfa biosimilare rispetto al totale di nuovi utilizzatori di EPO alfa con più di 18 anni (12,7 - 41%) (OsMed, 2013).

Per quanto riguarda la Toscana, l'aumento del consumo di EPO biosimilare è da ricondursi principalmente agli effetti della deliberazione n. 592 del 2010 che, relativamente alla prescrizione di farmaci biologici a brevetto scaduto, ha introdotto l'obbligo per i medici prescrittori di indicare esclusivamente la composizione del medicinale e di giustificare l'eventuale scelta di un farmaco diverso da quello aggiudicato con la procedura pubblica di acquisto presso la ASL di appartenenza. La stessa deliberazione 592 del 2010 ha reso anche obbligatoria la produzione di una relazione sulle motivazioni alla base di un eventuale passaggio da un medicinale biologico ad altro nei pazienti già in trattamento, ovvero lo switch terapeutico tra farmaci biologici contenenti la stessa molecola. A questo intervento regolatorio, perciò, è riconducibile anche la costante riduzione della percentuale di switcher sul totale degli utilizzatori di EPO biosimilari osservata in Toscana tra il 2010 e il 2013.

Fra le diverse indicazioni d'uso, in Toscana, la maggior parte degli utilizzatori prevalenti di EPO riceveva il farmaco per il trattamento dell'anemia secondaria ad IRC. Risultati simili erano stati riportati in uno studio di farmacoutilizzazione effettuato sui dati della sola ASL di Messina relativi al periodo gennaio 2010-maggio 2011 (Loiacono et al, 2012). Nello stesso studio, la percentuale di switcher durante il primo anno di trattamento con EPO era pari al 21%. In Toscana, la percentuale di switcher sul totale di utilizzatori prevalenti di EPO biosimilari si attestava nel 2013 a circa il 15%, sebbene in diminuzione costante nell'ultimo quinquennio.

A causa delle possibili implicazioni in termini di sicurezza ed efficacia, e delle ancora limitate evidenze disponibili al riguardo, lo switching terapeutico rappresenta un argomento di particolare rilevanza circa l'uso di questi farmaci nella pratica clinica. A tal proposito, tuttavia, risultati rassicuranti, sia dal punto di vista della sicurezza sia dal punto di vista dell'efficacia, sono stati forniti da un'analisi post-hoc di 3 trial randomizzati, i cui risultati hanno mostrato l'assenza di differenze cliniche significative nei pazienti dializzati con IRC che passavano da epoetina alfa a epoetina zeta e viceversa (Wiecek et al, 2010). La sostituibilità dei farmaci biologici nei soggetti già in trattamento è stata a lungo oggetto di dibattito in ambito scientifico. Il position paper dell'AIFA esclude la sostituzione automatica del farmaco originator con il rispettivo biosimilare, o viceversa, in quanto non possono essere considerati semplici prodotti equivalenti (AIFA, 2013). Secondo la Medicines Evaluation Board (MEB) olandese, invece, lo switch tra farmaci biologici contenuti la stessa molecola, indipendentemente dal fatto che siano biosimilari oppure originator, può essere consentito, sebbene solo in presenza di adeguato monitoraggio clinico e dopo aver istruito correttamente il paziente.