
1. UTILIZZO DI FARMACI BIOLOGICI

Giuseppe Roberto, Giulia Hyeraci, Rosa Gini - ARS Toscana

Sandra Donnini, Marina Ziche - Università di Siena, Dipartimento di Scienze della vita

DOMANDA

Quanto si usano i farmaci biologici in Toscana, e per quali indicazioni?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'impiego dei farmaci biologici nella pratica clinica si sta espandendo notevolmente negli ultimi anni. A livello globale, il loro consumo è quasi raddoppiato negli ultimi dieci anni, passando da 6 miliardi di dosi giornaliere (DDD - *Defined Daily Doses* - https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) nel 2003 a 11,9 miliardi nel 2013 (IMS Health, 2015). I dati del Terzo Rapporto di Ricerca 2015 elaborato dal CeSBio (Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech) rivelano che in Italia, nel periodo 2009-2014 il tasso di crescita medio annuo della spesa per queste molecole è stato del 6,5%, maggiore di quello della farmaceutica nel suo complesso, e la spesa per farmaci biotecnologici nel 2014 è stata pari a quasi 4 miliardi di Euro, ovvero corrispondente a circa il 13,6% della spesa farmaceutica complessiva e il 17,3% della spesa per farmaci rimborsabili (CeSBio, 2015).

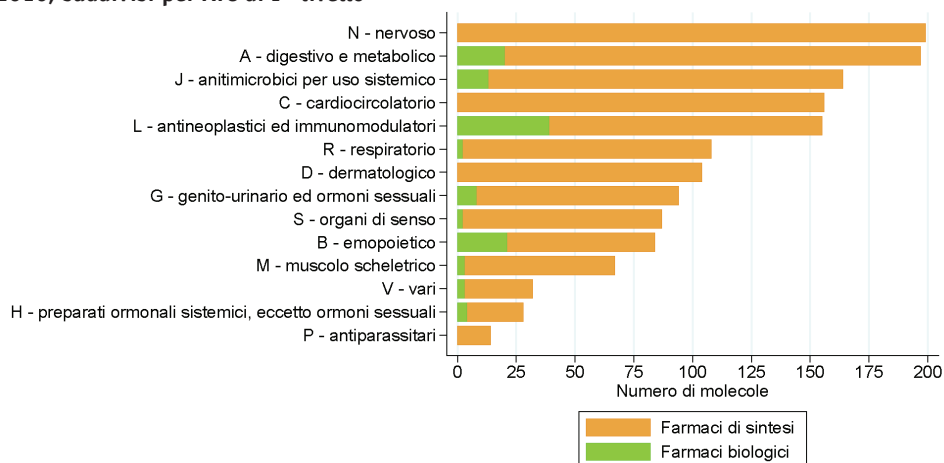
Considerando l'elevato costo di questi farmaci, il continuo aumento del mercato dei biologici si accompagna alla questione della sostenibilità economica. Pertanto, nell'ottica del controllo della spesa sanitaria, il monitoraggio dell'utilizzo dei farmaci biologici nella pratica clinica acquisisce particolare rilevanza al fine di generare evidenze fondamentali per contestualizzare e quantificare eventuali problematiche relative all'uso di questi farmaci e supportare la pianificazione e l'implementazione di possibili interventi.

Relativamente ai consumi dei farmaci biologici in Toscana, sono presenti in letteratura alcuni studi a cui l'ARS ha partecipato e che hanno fornito informazioni circa l'utilizzo di specifiche classi di farmaci, in particolare sui fattori di stimolazione dell'eritropoiesi (epoietina, darbepoietina) (Ingrasciotta et al., 2015) e sui fattori di stimolazione delle colonie di granulociti (Marcianò et al., 2016). Tuttavia, non sono ad oggi disponibili informazioni di carattere più generale circa l'utilizzo dei farmaci biologici nelle diverse classi anatomico-terapeutiche. In questo contesto si colloca appunto il presente studio che ha come oggetto quello di fornire uno sguardo d'insieme circa l'utilizzo dei farmaci biologici rimborsati in Toscana.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per fornire uno sguardo d'insieme sull'utilizzo dei farmaci biologi rimborsati in Toscana, sono state estratte tutte le erogazioni di farmaci a carico del Sistema Sanitario Nazionale registrati nei flussi dell'assistenza farmaceutica territoriale e dell'erogazione diretta. I principi attivi corrispondenti sono stati distinti in “farmaci biologi” e “farmaci di sintesi” a partire dalla classificazione disponibile nella Banca Dati Farmadati (ultimo aggiornamento 6/11/2017). Successivamente, le molecole biologiche e di sintesi sono state suddivise per classe anatomica secondo il I° livello della classificazione ATC (<https://www.whooc.no/atcddd/index/>). Nella **Figura 1** sono riportati i risultati relativi al numero assoluto di principi attivi rimborsati nel 2016, rispettivamente biologi e di sintesi. In totale sono state rimborsate 115 molecole biologiche contro le 1.374 molecole di farmaci tradizionali. Le tre categorie terapeutiche maggiormente rappresentate sono quelle dei farmaci destinati alla cura delle malattie dell'apparato gastro-intestinale e metaboliche (20 principi attivi), antineoplastici e immunomodulatori (n=39) e farmaci per il sangue e gli organi emopoietici (21), gli antimicrobici per uso sistemico (n=13) e i farmaci agenti sul sistema genito-urinario e ormoni sessuali (n=8).

Figura 1 - Principi attivi (ATC V° livello) biologi e principi attivi di sintesi rimborsati nel 2016, suddivisi per ATC di I° livello

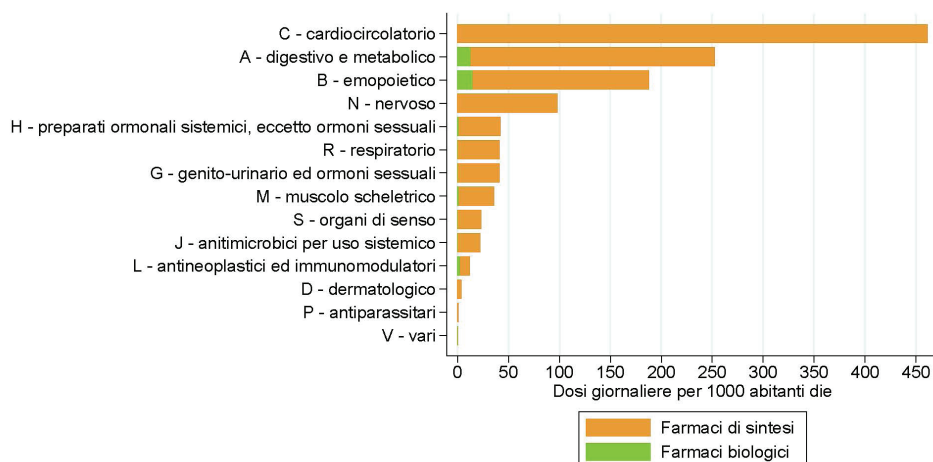


Nella **Figura 2** è descritto il consumo di farmaci biologi e di sintesi espresso in numero di dosi giornaliere (DDD) per 1000 abitanti die. In totale sono state dispensate 32 dosi giornaliere di farmaci biologi per 1000 abitanti die, contro le 1.224 di farmaci tradizionali. Il consumo maggiore di biologi è stato osservato all'interno della categoria dei farmaci destinati alle malattie del sangue e degli organi emopoietici, dove i farmaci biologi rappresentavano l'8% del consumo totale (14,4 dosi giornaliere per 1000 abitanti die su un totale di 188). In questa categoria rientrano i fattori della

coagulazione del sangue, le epoietine e le eparine. In ordine decrescente di consumi assoluti, troviamo i farmaci biologici per le patologie dell'apparato digestivo e metaboliche con 12,5 dosi giornaliere per 1000 abitanti die, corrispondenti al 5% del totale delle dosi giornaliere consumate. In questa categoria ritroviamo farmaci biologici come le insuline o gli analoghi del Glucagon-like peptide 1 per il trattamento del diabete mellito. I valori di consumo nettamente superiori per i biologici appartenenti a queste due classi rispetto alle restanti sono riconducibili all'elevata prevalenza d'uso e la durata d'utilizzo associata ad alcuni farmaci rientranti in questi due gruppi, come ad esempio le insuline e eparine (OsMed, 2016). Al terzo posto troviamo i farmaci antineoplastici e immunomodulatori con 2,4 dosi giornaliere per 1000 abitanti die di biologici rimborsate nel 2016. Tra questi rientrano gli anticorpi monoclonali, utilizzati per il trattamento di neoplasie e malattie autoimmuni. L'elevata percentuale di dosi di biologici sul totale (20% circa) dimostra come questi farmaci oramai rappresentino degli strumenti fondamentali per questa macro area farmaco-terapeutica.

In generale, questi risultati appaiono in accordo con quanto riportato dal rapporto CeSBio sull'utilizzo dei farmaci biologici a livello nazionale (CeSBio, 2015). Nonostante alcune differenze di carattere metodologico, come la classificazione dei farmaci utilizzata diversa da quella ATC e il periodo di studio considerato (2009-2014), anche nel rapporto del CeSBio le aree terapeutiche più rilevanti dal punto di vista del consumo di farmaci biologici sono state quelle delle malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine, delle malattie del sangue e delle neoplasie.

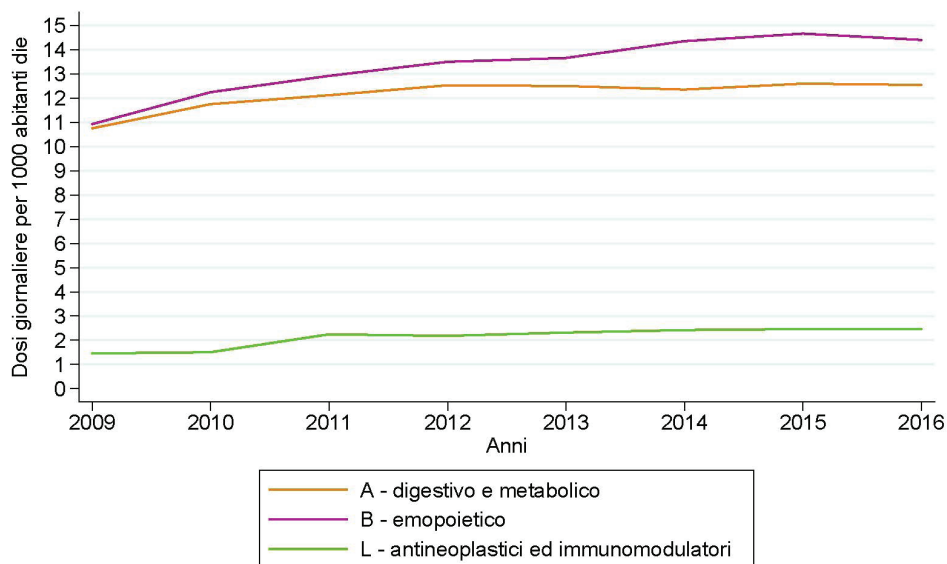
Figura 2 - Consumo di farmaci biologici e farmaci di sintesi rimborsati nel 2016 per ATC di I° livello



Secondo quanto riportato da OsMed, sebbene il consumo di farmaci di sintesi sia di gran lunga superiore a quello dei biologici, i farmaci biologici si collocano comunque

ai primi posti all'interno di ciascuna categoria anatomico-terapeutica (ATC I° livello) in termini di spesa sanitaria pubblica. Nel 2016 tra i farmaci per il trattamento delle malattie del sangue e degli organi emopoietici, i fattori della coagulazione del sangue e le epoietine sono stati i farmaci a maggior impatto sulla spesa delle strutture sanitarie pubbliche, mentre le eparine non frazionate e a basso peso molecolare erano al primo posto nel contesto dell'assistenza farmaceutica convenzionata. Insuline e analoghi ad azione rapida, invece, sono rispettivamente al primo e al secondo posto per quanto riguarda spesa farmaceutica convenzionata e di strutture sanitarie pubbliche all'interno della categoria di farmaci del metabolismo e tratto gastro-intestinale. Tra i farmaci antineoplastici ed immunomodulatori a maggior spesa per le strutture sanitarie pubbliche, ci sono gli anticorpi monoclonali verso il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), mentre sul versante dell'assistenza farmaceutica ospedaliera e ambulatoriale trastuzumab, bevacizumab e rituximab compaiono tra i primi trenta principi attivi a maggior impatto economico (OsMed, 2016).

Figura 3 – Numero di dosi giornaliere (DDD) rimborsate per 1000 abitanti/die tra il 2009 e il 2016: farmaci biologici classificati negli ATC di I° livello A, B e L



Infine, per le tre le classi associate al maggior consumo di farmaci biologici nel 2016 è stato osservato il trend temporale dei consumi negli anni compresi tra 2009 e il 2016. In tutti i casi vi è stato un andamento di costante crescita nel tempo. Tale incremento è stato più evidente per i farmaci antineoplastici e immunomodulatori dove il consumo di biologici è aumentato del 67% in otto anni, passando da 1,5 dosi

giornaliere per 1000 abitanti die nel 2009 a 2,5 dosi giornaliere per 1000 abitanti die nel 2016. Ciò è da ricondursi prevalentemente ai numerosi anticorpi monoclonali introdotti in terapia nell'ultimo decennio sia per il trattamento delle neoplasie, sia per le malattie autoimmuni (es. artrite reumatoide).

RISPOSTA

Nel 2016, in Toscana, le molecole biologiche rimborsate sono state 115, contro le 1.374 molecole di farmaci tradizionali. In totale sono state dispensate 32 dosi giornaliere di farmaci biologici per 1000 abitanti die, contro le 1.224 di farmaci tradizionali. I farmaci biologici utilizzati nel trattamento delle malattie del sangue e del sistema emolinfopoietico, del metabolismo e del tratto gastro-intestinale e delle neoplasie e malattie autoimmuni sono risultati essere associati al maggior numero sia di molecole rimborsate sia di dosi giornaliere consumate. Inoltre, tra il 2008 e il 2016 la quantità di dosi giornaliere consumate per i biologici in ciascuna delle tre macro categorie farmaco-terapeutiche sopra elencate, ha mostrato un trend di costante incremento nel tempo. Tale andamento è da ricondursi, da un lato, al consolidarsi nel tempo dell'utilizzo di farmaci biologici disponibili già da diversi anni nella pratica clinica (es. artrite reumatoide, diabete, anemia) e, dall'altro, alla continua introduzione in terapia di nuove molecole, come ad esempio gli anticorpi monoclonali, che rappresentano per diverse patologie l'ultima frontiera del trattamento farmacologico (es. neoplasie).

Referenze

(IMS Health, 2015) Magazine IMS Health. Migliora l'accesso dei pharmerging market ai farmaci biologici [ultimo aggiornamento 1/2015] <http://magazine.imshealth.it/migliora-laccesso-dei-pharmerging-market-ai-farmaci-biologici/>

(Ingrasciotta 2015) Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirolo R, Tari DU et al. How Much Are Biosimilars Used in Clinical Practice? A Retrospective Italian Population-Based Study of Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Years 2009–2013. *BioDrugs*. 2015 Aug;29(4):275-84.

(Marcianò 2016) Marcianò I, Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirolo R et al. How did the Introduction of Biosimilar Filgrastim Influence the Prescribing Pattern of Granulocyte Colony-Stimulating Factors? Results from a Multicentre, Population-Based Study, from Five Italian Centres in the Years 2009-2014. *BioDrugs*. 2016 Aug;30(4):295-306

(CeSBio, 2015) Centro studi e ricerche sulle biotecnologie sanitarie e settore biotech. La diffusione dei farmaci biotecnologici le politiche sui biosimilari e le evidenze di costo efficacia. Terzo rapporto di ricerca 2015.

(OsMed, 2016) Osservatorio sull'impiego dei medicinali (OsMed) - Agenzia italiana del farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale - Anno 2016: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2016>