

XXIV Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia  
LA VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA DEI FARMACI:

ESPERIENZE IN ITALIA

Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 14-15 dicembre 2015

# Uso di biosimilari dei fattori stimolanti le colonie granulocitarie nella pratica clinica: uno studio multicentrico, di popolazione negli anni 2009-2014

**I. Marcianò**, Y. Ingrasciotta, F. Giorgianni, J. Bolcato, A. Chinellato, R. Pirolo, M. Tari,  
V. Ientile, R. Gini, M. Santarpia, A. A. Genazzani, M. Pastorello, I. Uomo, W. Pollina Addario,  
S. Scondotto, P. Cananzi, G. Traversa, R. Da Cas, M. Rossi, A. P. Caputi, G. Trifirò

Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali  
Università di Messina





# Assessment of short and long term risk-benefit profile of biologics through healthcare database network in Italy

## Obiettivi:

creare un network di DB amministrativi da diverse Regioni/ASL per valutare il *pattern prescrittivo, effectiveness e safety* dei biologici con biosimilari in commercio

## Partecipanti:

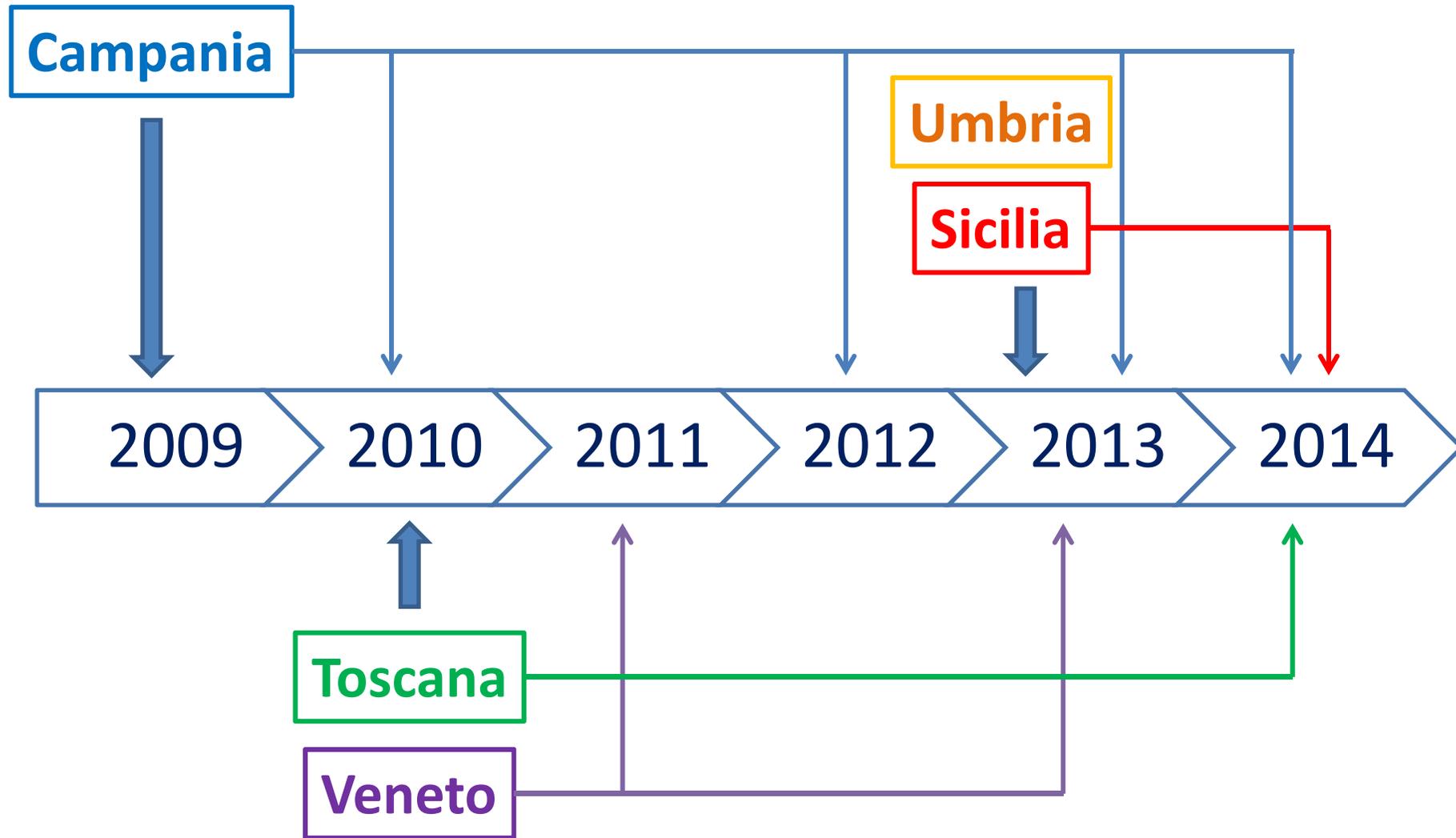
a) ULSS Treviso; b) Agenzia Regionale Sanità Toscana; c) ASL Caserta; d) Regione Sicilia/ASP Palermo; e) Regione Umbria/ISS

**Durata:** 4 anni

# Biosimilari: valore aggiunto

- ❖ In Italia sono disponibili i farmaci biosimilari di epoetina alfa, filgrastim, somatropina e infliximab
- ❖ Imminente scadenza brevettuale di numerosi farmaci biologici e biotecnologici ad alto costo
- ❖ Buona opportunità di risparmio per il SSN
- ❖ Consumi bassi ma in crescita

# Normative Regionali per prescrizione e dispensazione di farmaci biologici (1)

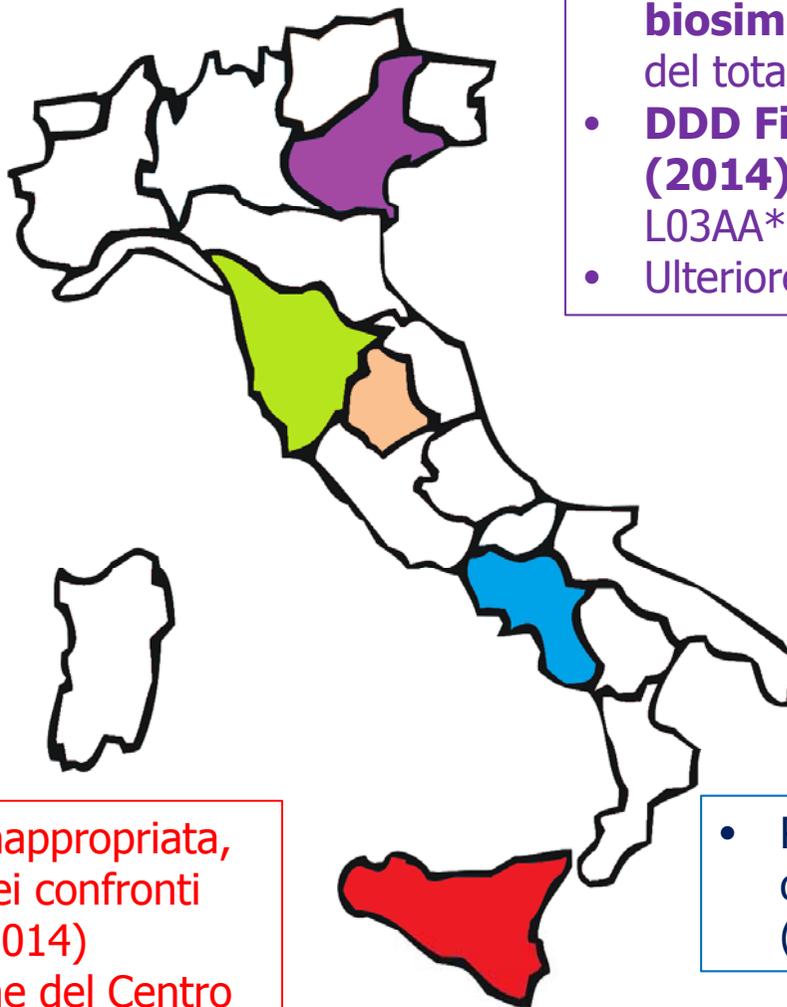


# Normative Regionali per prescrizione e dispensazione di farmaci biologici (2)

- **UP Filgrastim (2014):**  $\geq 70\%$  del totale di L03AA\*
- **UP Filgrastim biosimilare (2014):**  $\geq 90\%$  del totale di L03AA01

- **Biosimilari (2013):** tasso di utilizzo di biosimilari  $\geq$  all'incidenza dei pazienti naïve

- In caso di prescrizione inappropriata, viene emessa **fattura** nei confronti del clinico prescrittore (2014)
- Revoca dell'autorizzazione del Centro Prescrittore (2014)



- **Confezioni Filgrastim biosimilare (2012):**  $\geq 65\%$  del totale di L03AA\*
- **DDD Filgrastim biosimilare (2014):**  $\geq 92\%$  del totale di L03AA\*
- Ulteriore budget per i DG

- Responsabilità del DS e del Centro Prescrittore (2010)

# Obiettivo dello studio



Valutazione del **pattern prescrittivo dei G-CSF** (biosimilari, prodotti di riferimento e farmaci coperti da brevetto) in commercio in **5 aree geografiche italiane** tramite un network di banche dati amministrative

# Metodi

- **Disegno:** studio retrospettivo, osservazionale, di popolazione negli anni 2009-2014
- **Fonti dati:** DB amministrativi dei cinque centri (Regione Umbria solo 2011-2014)
- **Farmaci biologici in studio: classe ATC L03AA\***
  - Filgrastim (ATC L03AA02)
  - Pegfilgrastim (ATC L03AA13)
  - Lenograstim (ATC L03AA10)
  - Lipegfilgrastim (ATC L03AA14)
- **Analisi eseguite:** caratterizzazione utilizzatori di G-CSFs
  - prevalenza d'uso annuale (età-aggiustata)
  - proporzione (%) utilizzatori di biosimilari
  - caratterizzazione degli utilizzatori di biosimilari
  - switching pattern dei G-CSF nel primo anno di trattamento

# G-CSF in commercio

Nome specialità	Molecola	Tipo di G-CSF	Data AIC	Indicazione d'uso
Granulokine	Filgrastim (L03AA02)	Prodotto di riferimento	Maggio 2003	Trattamento della neutropenia: - congenita/ciclica/idiopatica - dovuta ad HIV - indotta da chemioterapia - trapianto-correlata (anche <i>legge 648/96</i> ) - in pazienti con cirrosi epatica ( <i>legge 648/96</i> )
Neupogen			Aprile 2003 <sup>a</sup>	
<b>Nivestim</b>	<b>Filgrastim (L03AA02)</b>	<b>Biosimilare</b>	<b>Giugno 2010</b>	
<b>Ratiograstim</b>			<b>Settembre 2008</b>	
<b>Tevagrastim</b>			<b>Settembre 2008</b>	
<b>Zarzio</b>			<b>Febbraio 2009</b>	
<b>Accofil<sup>c</sup></b>			<b>Ottobre 2014</b>	
<b>Grastofil<sup>c</sup></b>			<b>Ottobre 2013</b>	
Neulasta	Pegfilgrastim (L03AA13)	Altri G-CSF coperti da brevetto	Agosto 2002	Trattamento della neutropenia indotta da chemioterapia
Neupopeg			Agosto 2002 <sup>b</sup>	
Granocyte	Lenograstim (L03AA10)	Altri G-CSF coperti da brevetto	Febbraio 1995	Trattamento della neutropenia: - indotta da chemioterapia - trapianto-correlata (anche <i>legge 648/96</i> ) - in pazienti con cirrosi epatica ( <i>legge 648/96</i> )
Myelostim			Febbraio 1995	
Lonquex	Lipegfilgrastim (L03AA14)	Altri G-CSF coperti da brevetto	Luglio 2013	Trattamento della neutropenia indotta da chemioterapia

<sup>a</sup> Ritirato dal commercio nel 2009; <sup>b</sup> Ritirato dal commercio nel 2008.

<sup>c</sup> Non disponibili.

# Identificazione utilizzatori

N. **soggetti**, con almeno un anno di storia nel database,  
registrati nel periodo in studio (2009-2014):

**N= 7.939.874**

**Caserta: N= 1.059.831**

**Palermo: N= 1.340.746**

**Toscana: N= 4.127.900**

**Treviso: N= 462.642**

**Umbria: N= 948.755**



N. **soggetti** con almeno una dispensazione di G-  
CSF negli anni in studio:

**N= 30.247**

**Caserta: N= 4.460**

**Palermo: N= 5.101**

**Toscana: N= 16.654**

**Treviso: N= 1.682**

**Umbria: N= 2.350**



N. **utilizzatori naïve** di G-CSF\* durante gli anni in  
studio:

**N= 29.083**

**Caserta: N= 4.369**

**Palermo: N= 4.841**

**Toscana: N= 16.109**

**Treviso: N= 1.619**

**Umbria: N= 2.145**

\*nessuna dispensazione di G-CSF nell'anno precedente  
alla data di prima dispensazione di G-CSF nel periodo in  
studio

# Caratterizzazione utilizzatori naive di G-CSF

**Totale pazienti naive = 29.083**

	Filgrastim (prodotto di riferimento)	Filgrastim (biosimilare)	Pegfilgrastim	Lenograstim
	N= 3.607 (%)	N= 11.534 (%)	N= 4.325 (%)	N= 9.545 (%)
<b>Sesso</b>				
Maschio	1.720 (47,7)	5.191 (45,0)	1.693 (39,1)	4.306 (45,1)
Femmina	1.887 (52,3)	6.343 (55,0)	2.632 (60,9)	5.239 (54,9)
<b>Età ± DS</b>	60,2 ± 15,5	61,9 ± 14,6	58,5 ± 14,2	60,5 ± 14,6
<b>Fasce d'età</b>				
< 45	541 (15,0)	1.450 (12,5)	757 (17,5)	1.308 (13,7)
45-64	1.454 (40,3)	4.286 (37,2)	1.910 (44,2)	3.895 (40,8)
65-79	1.363 (37,8)	4.937 (42,8)	1.480 (34,2)	3.817 (40,0)
≥ 80	249 (6,9)	861 (7,5)	178 (4,1)	525 (5,5)
<b>Indicazione d'uso</b>				
Neutropenia indotta da chemioterapia	3.084 (85,5)	10.488 (90,9)	3.957 (91,5)	8.821 (92,4)
Altre	368 (10,2)	421 (3,7)	209 (4,8)	341 (3,6)
Non classificabile	155 (4,3)	625 (5,4)	159 (3,7)	383 (4,0)

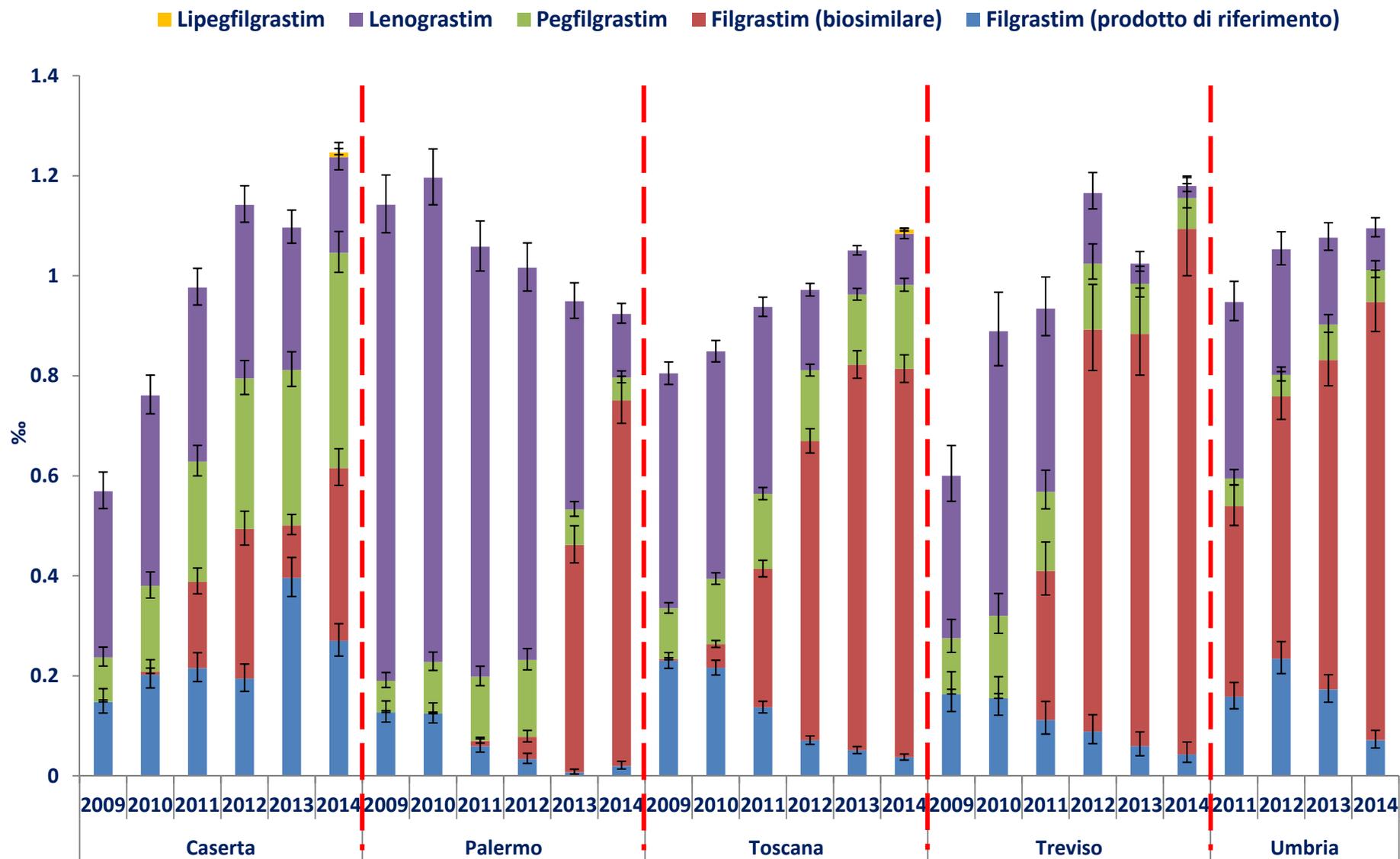
Sono stati esclusi i pazienti che hanno ricevuto una dispensazione di due diversi G-CSF alla Data Indice (n=35) e gli utilizzatori naive di lipegfilgrastim (n=37).

Altre: neutropenia congenita/ciclica/idiopatica (in pazienti con severe e frequenti infezioni), neutropenia dovuta ad HIV, neutropenia in pazienti con cirrosi epatica o sottoposti a trapianto di fegato/rene/midollo osseo, neutropenia legata a trapianto (organo non specificato).

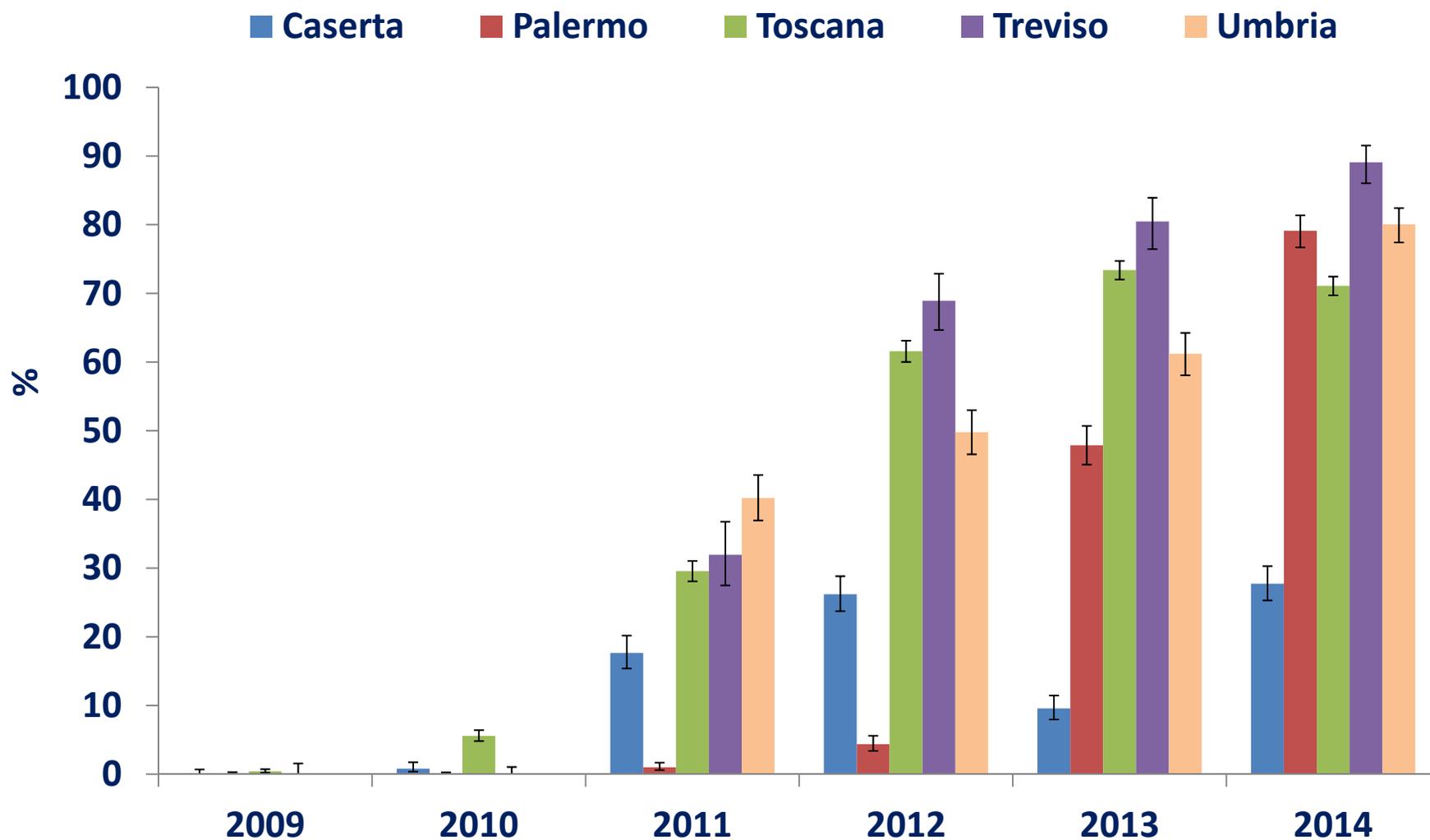
Non classificabili: pazienti per i quali non è stato possibile identificare l'indicazione d'uso del G-CSF.

**Legenda:** DS= Deviazione Standard.

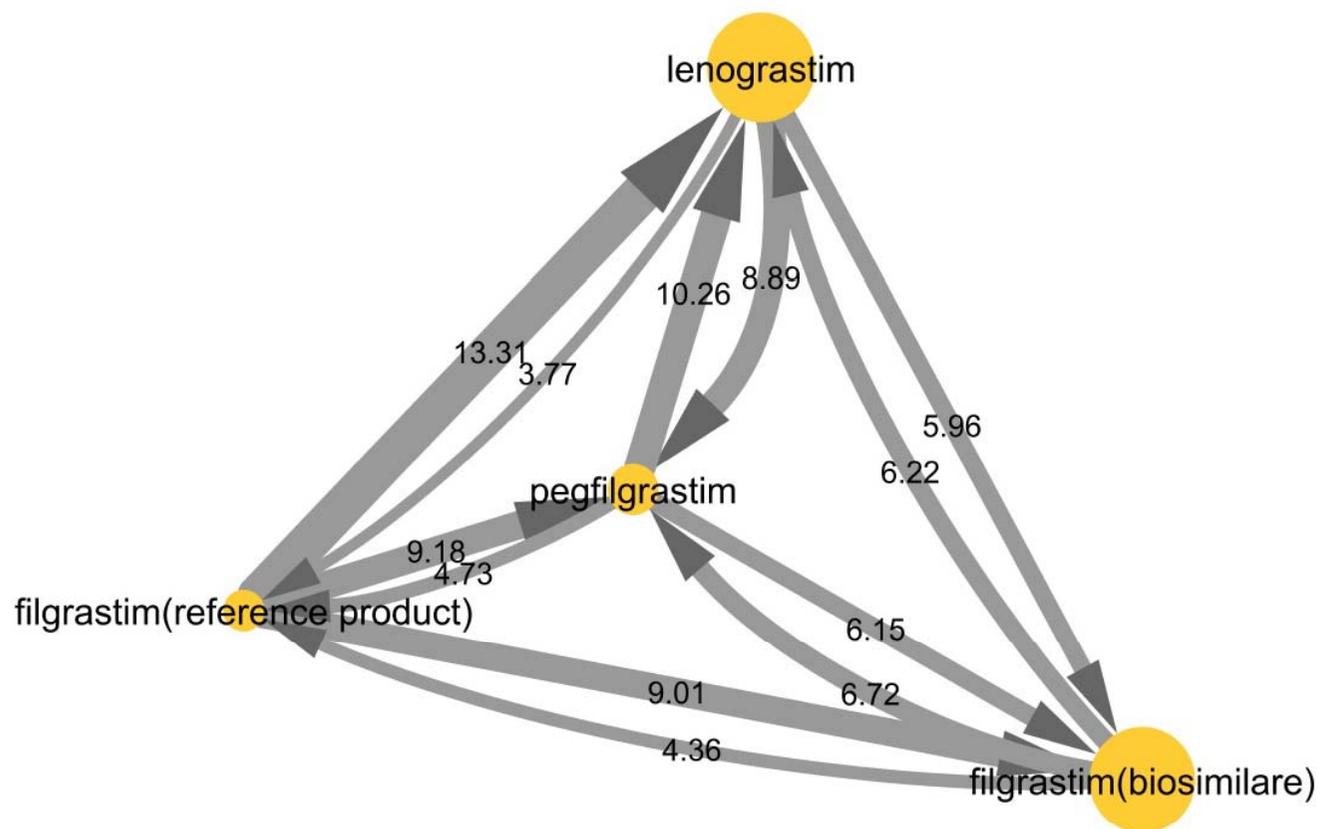
# Prevalenza di utilizzatori di G-CSF per 1.000 ab., stratificata per anno di calendario e centro



# Proporzione (%) di utilizzatori di G-CSF biosimilari, stratificata per anno di calendario e centro



# Switch tra G-CSF durante il primo anno di trattamento



**TOTALE SWITCHERS = 20,3%;**  
**SWITCH VERSO BIOSIMILARE= 21,4%;**  
**SWITCH VERSO LENOGRASTIM=27,8%; SWITCH VERSO PEGFILGRASTIM= 33,0%**

La dimensione dei nodi è proporzionale al numero di utilizzatori; la dimensione delle frecce è proporzionale al numero di switchers.

## Punti di forza

- ❖ **Dimensione del campione** (N= 29.083 utilizzatori naive di G-CSF)
- ❖ **Cinque grandi aree geografiche** (popolazione totale di circa 8 milioni) per **sei anni**

## Limiti

- ❖ **Mancanza piano terapeutico elettronico** (Toscana, Umbria e Palermo)
- ❖ **Disponibilità solo parziale di dati per valutare effectiveness**
- ❖ **Risultati limitati alle aree geografiche incluse nello studio**

# Conclusioni

- Trend in crescita di uso di biosimilari del filgrastim negli anni 2009-2014
- Eterogeneità nei contenuti e tempistiche tra le normative regionali sull'uso dei biosimilari
- Elevata frequenza dello switch (soprattutto verso pegfilgrastim e lenograstim)
- Necessità di condividere i dati della pratica clinica tra Istituzioni, mondo scientifico e clinici
- Anche dati amministrative grande risorsa per valutazione comparativa di uso, safety ed effectiveness

# Grazie a...

## ❖ ULSS 9 Treviso:

Dott. A. Chinellato

Dott.ssa J. Bolcato

Dott.ssa R. Pirolo

## ❖ ASL Caserta:

Dott. M. Tari

Dott.ssa C. Pagliaro

Dott.ssa A. Di Giorgio

Dott.ssa S. Manna

## ❖ ARS Toscana:

Prof.ssa R. Gini

## ❖ Osservatorio Epidemiologico Regione Sicilia:

Dott. S. Scondotto

Dott. W. Pollina Addario

## ❖ Centro Regionale di FV Regione Sicilia:

Dott. P. Cananzi

## ❖ Dipartimento Farmaceutico, ASP Palermo:

Dott. M. Pastorello

Dott.ssa I. Uomo

## ❖ CNESPS, Istituto Superiore di Sanità:

Dott. G. Traversa

Dott. R. Da Cas

## ❖ Regione Umbria:

Dott.ssa M. Rossi

## ❖ AOU «G. Martino», Messina:

Prof. A. P. Caputi

Prof. G. Trifirò

Dott.ssa Y. Ingrasciotta

Dott. F. Giorgianni

Dott.ssa V. Ientile

Prof.ssa M. Santarpia

**Ilaria Marcianò**

[imarciano@unime.it](mailto:imarciano@unime.it)