



WORKSHOP
PRESENTAZIONE DEL II° RAPPORTO SUI FARMACI
IN TOSCANA
19 dicembre 2017
FORMAS Villa La Quiete – Salone delle Robbiane (Via di Boldrone, 2 Firenze)

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



Ilaria Marciànò

Dip. Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali
Università degli Studi 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:

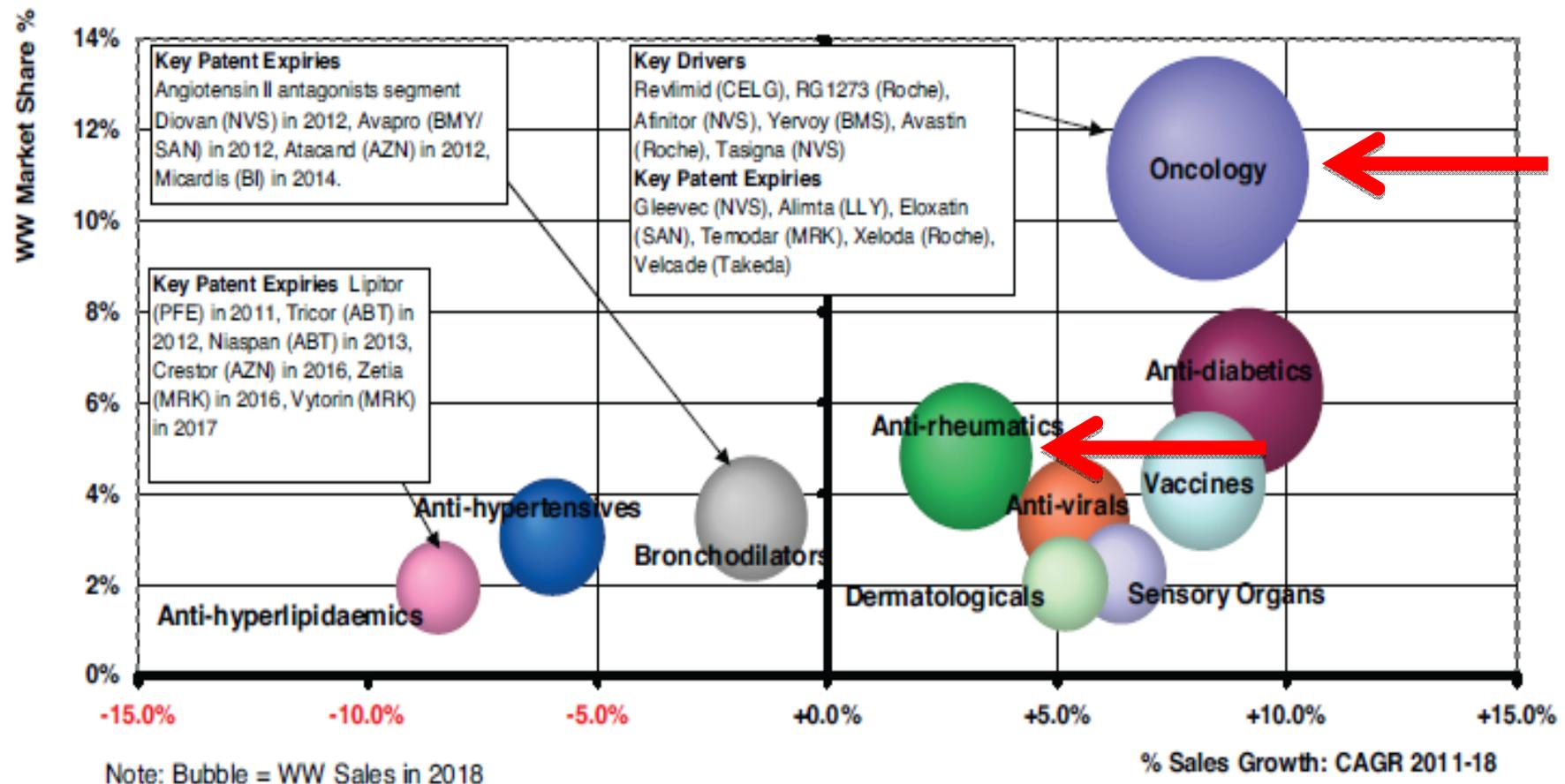
- a) ULSS Treviso; b) Agenzia Regionale Sanità Toscana; c) ASL Caserta;
- d) Regione Sicilia/ASP Palermo; e) Regione Umbria/ISS

Durata: 4 anni

Evoluzione della Terapia Farmacologica: 2011 - 2018

Analysis on Top 10 Therapy Areas in 2018, Market Share & Sales Growth (2011-18)

Source: EvaluatePharma® (29 MAY 2012)



**L'innovazione offre nuove opzioni terapeutiche
 ma ad alto impatto economico**

**Primi 30 principi
attivi in ordine
decrescente di
spesa**

	Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc%
1	Sofosbuvir	J	A	1.609.454.147	18,5%
2	Fattore VIII	B	A	271.294.918	3,1%
3	Adalimumab	L	H	260.196.602	3,0%
4	Daclatasvir	J	A	197.228.220	2,3%
5	Etanercept	L	H	194.831.060	2,2%
6	Lenalidomide	L	H	184.843.656	2,1%
7	Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir	J	A	177.719.361	2,0%
8	Imatinib Mesilato	L	A	167.016.753	1,9%
9	Fingolimod	L	A	113.233.536	1,3%
10	Rivaroxaban	B	A	102.975.680	1,2%
11	Abiraterone Acetato	L	H	99.699.257	1,1%
12	Emtricitabina/Tenofovir disoproxil	J	H	97.343.769	1,1%
13	Insulina glargine	A	A	97.270.625	1,1%
14	Interferone Beta 1A ricombinante	L	A/C	93.188.917	1,1%
15	Apixaban	B	A	88.509.027	1,0%
16	Somatropina	H	A	87.513.256	1,0%
17	Bosentan	C	A/H	84.345.546	1,0%
18	Entecavir	J	A/C	80.557.581	0,9%
19	Dabigatran etexilato	B	A	78.218.015	0,9%
20	Dimetilfumarato	N	A	76.885.987	0,9%
21	Everolimus	L	A/H/C	76.105.483	0,9%
22	Emtricitabina/Tenofovir disoproxil/Rilpivirina	J	C/H	74.928.475	0,9%
23	Darbepoetina Alfa	B	A	71.979.950	0,8%
24	Epoetina Alfa	B	A/H	70.608.146	0,8%
25	Golimumab	L	H	69.066.986	0,8%
26	Darunavir	J	H	64.525.122	0,7%
27	Dasatinib	L	H	64.416.540	0,7%
28	Ustekinumab	L	H	64.127.790	0,7%
29	Nilotinib	L	H	63.595.366	0,7%
30	Deferasirox	V	A	62.535.839	0,7%

Definizione di biosimilare

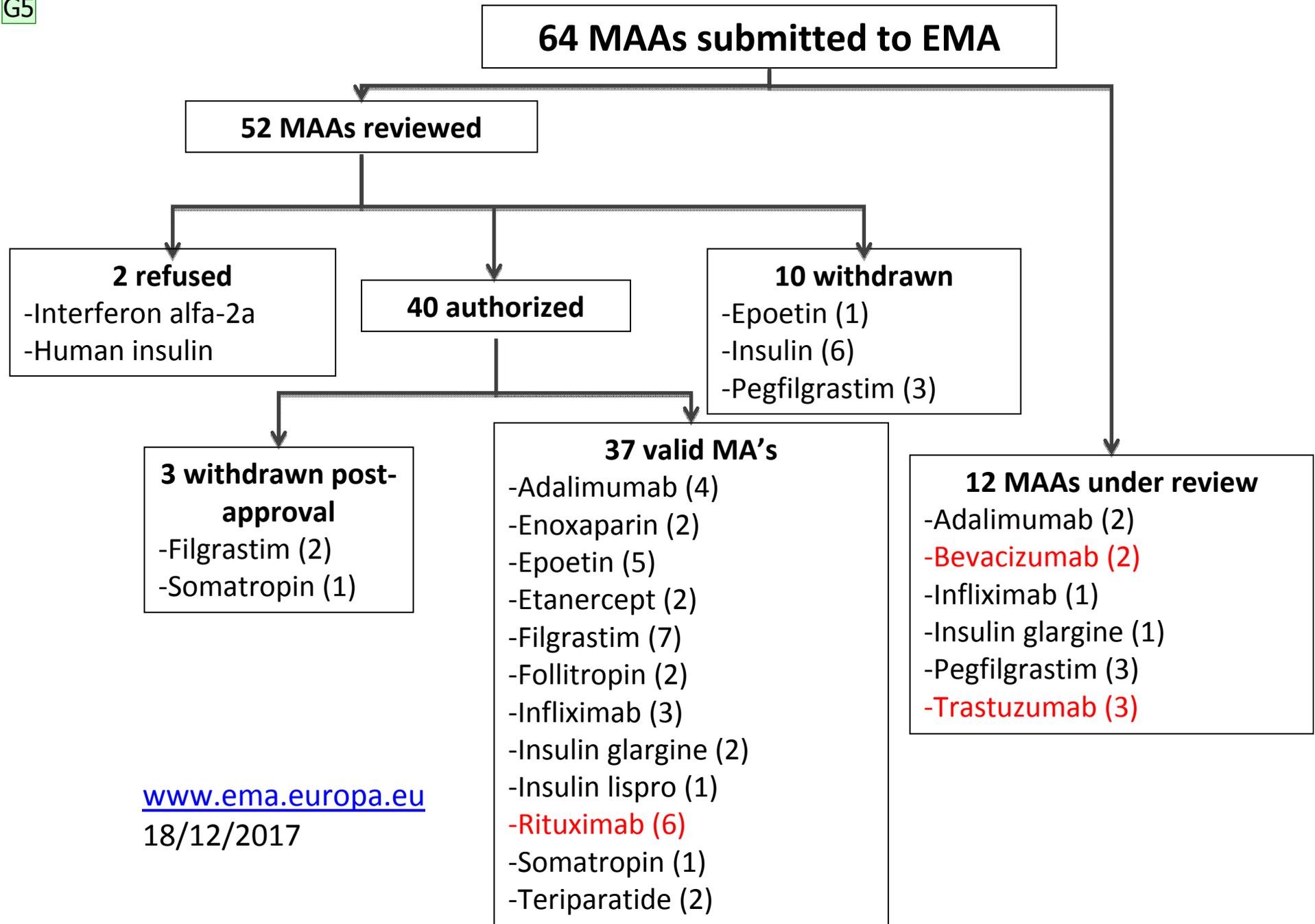
*“A biosimilar is a **biological medicinal product that contains a version of the active substance of an already authorised original biological medicinal product** (reference medicinal product) in the EEA. Similarity to the reference medicinal product in terms of quality characteristics, biological activity, safety and efficacy based on a **comprehensive comparability exercise** needs to be established”*



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Abbreviation: EEA: European economic area

1. EMA. <http://www.ema.europa.eu/./WC500176768.pdf> [Accessed December 2017].



Diapositiva 6

G5 9 0 10 withdrawn, nel caso di 10 con 3 pegfilgratsim

differenza tra negative e withdrawn?

GT; 19/11/2017

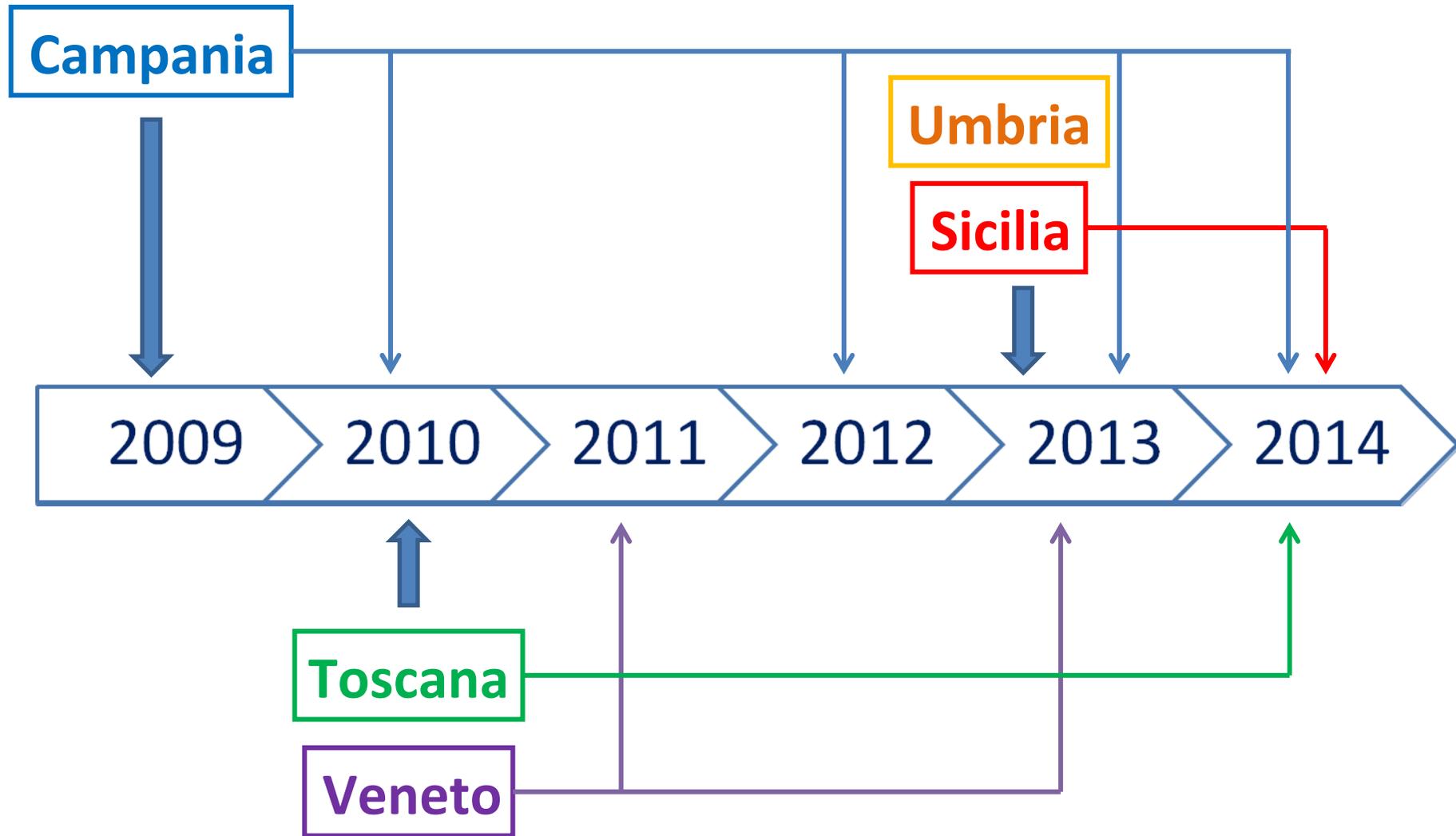
Biosimilari: valore aggiunto

- I biosimilari rappresentano una **valida alternativa terapeutica**
- Prezzo d'acquisto **<20-30%** rispetto al reference product

**Consumi bassi
ma in crescita**

	Sottogruppo	Spesa pro capite	Inc %	Δ% 16-15	DDD/1000 ab die	Inc %	Δ% 16-15
Epoetina	Totale	3,76	100,0	-10,9	2,87	100,0	-1,8
	Originator ¹	1,08	28,7	-12,3	0,78	27,3	-10,7
	Biosimilari ²	0,64	17,1	-3,1	1,06	37,0	20,3
	Altre epoietine ³	2,04	54,2	-12,4	1,03	35,8	-11,9
Fattori della crescita	Totale	0,98	100,0	-18,8	0,09	100,0	-11,5
	Originator ⁴	0,07	7,4	-27,7	<0,05	3,2	-30,8
	Biosimilari ⁵	0,11	11,6	-31,4	0,03	30,0	-10,5
	Altri fattori della crescita ⁶	0,79	81,0	-15,6	0,06	66,8	-10,8
Somatropina	Totale	1,48	100,0	-5,8	0,26	100,0	-4,1
	Originator ⁷	0,28	19,0	-3,7	0,04	17,3	-3,2
	Biosimilari ⁸	0,09	6,3	-10,4	0,02	9,4	-11,5
	Altra somatropina ⁹	1,11	74,7	-5,9	0,19	73,2	-3,3
Insulina glargine	Totale	1,84	100,0	-5,8	4,19	100,0	3,7
	Originator ¹⁰	1,72	93,6	-11,9	3,87	92,4	-4,2
	Biosimilari ^{11*}	0,12	6,4	100,0	0,32	7,6	100,0
	Altra insulina glargine ¹²	<0,05	0,0	100,0	<0,05	0,0	55,7
Follitropina	Totale	1,24	100,0	-7,1	0,14	100,0	-31,3
	Originator ¹³	0,67	54,3	-10,7	0,07	47,2	-9,7
	Biosimilari ¹⁴	0,01	0,6	>100	<0,05	0,6	>100
	Altra follitropina ¹⁵	0,56	45,1	-3,4	0,08	52,2	-44,0
Etanercept	Totale	3,18	100,0	-10,6	0,27	100,0	0,5
	Originator ^{16*}	3,17	99,6	-11,0	0,27	99,5	0,0
	Biosimilari ¹⁷	0,01	0,4	100,0	<0,05	0,5	100,0
Infliximab	Totale	1,16	100,0	-25,2	0,20	100,0	-24,7
	Originator ¹⁸	1,05	90,6	-26,1	0,17	87,7	-26,2
	Biosimilari ¹⁹	0,11	9,4	-14,8	0,02	12,3	-11,5

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



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

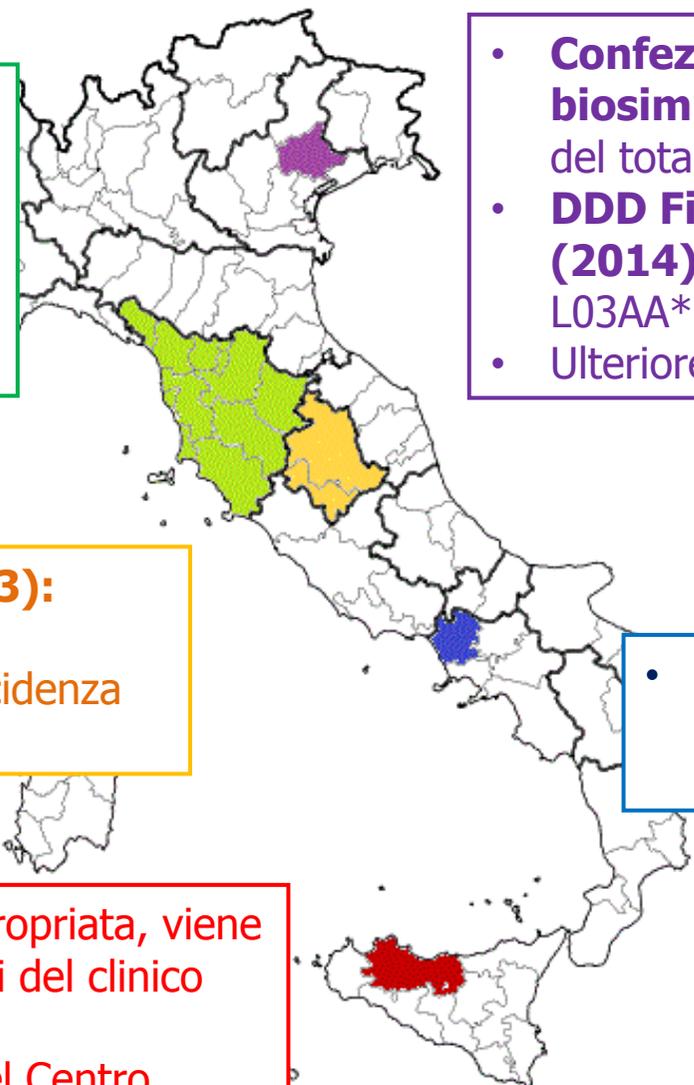
- **UP Filgrastim (2014):** $\geq 70\%$ del totale di L03AA*
- **UP Filgrastim biosimilare (2014):** $\geq 90\%$ del totale di L03AA01

- **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

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

- Responsabilità del DS e del Centro Prescrittore (2010)

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



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 incidenti di G-CSFs
prevalenza d'uso annuale (età-aggiustata)
proporzione (%) 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 ^a	
Nivestim	Filgrastim (L03AA02)	Biosimilare	Giugno 2010	
Ratiograstim			Settembre 2008	
Tevagrastim			Settembre 2008	
Zarzio			Febbraio 2009	
Accofil^c			Ottobre 2014	
Grastofil^c	Ottobre 2013			
Neulasta	Pegfilgrastim (L03AA13)	Altri G-CSF coperti da brevetto	Agosto 2002	Trattamento della neutropenia indotta da chemioterapia
Neupopeg			Agosto 2002 ^b	
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

^a Ritirato dal commercio nel 2009; ^b Ritirato dal commercio nel 2008.

^c 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 (%)
Sesso				
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)
Età ± DS	60,2 ± 15,5	61,9 ± 14,6	58,5 ± 14,2	60,5 ± 14,6
Fasce d'età				
< 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)
Indicazione d'uso				
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)

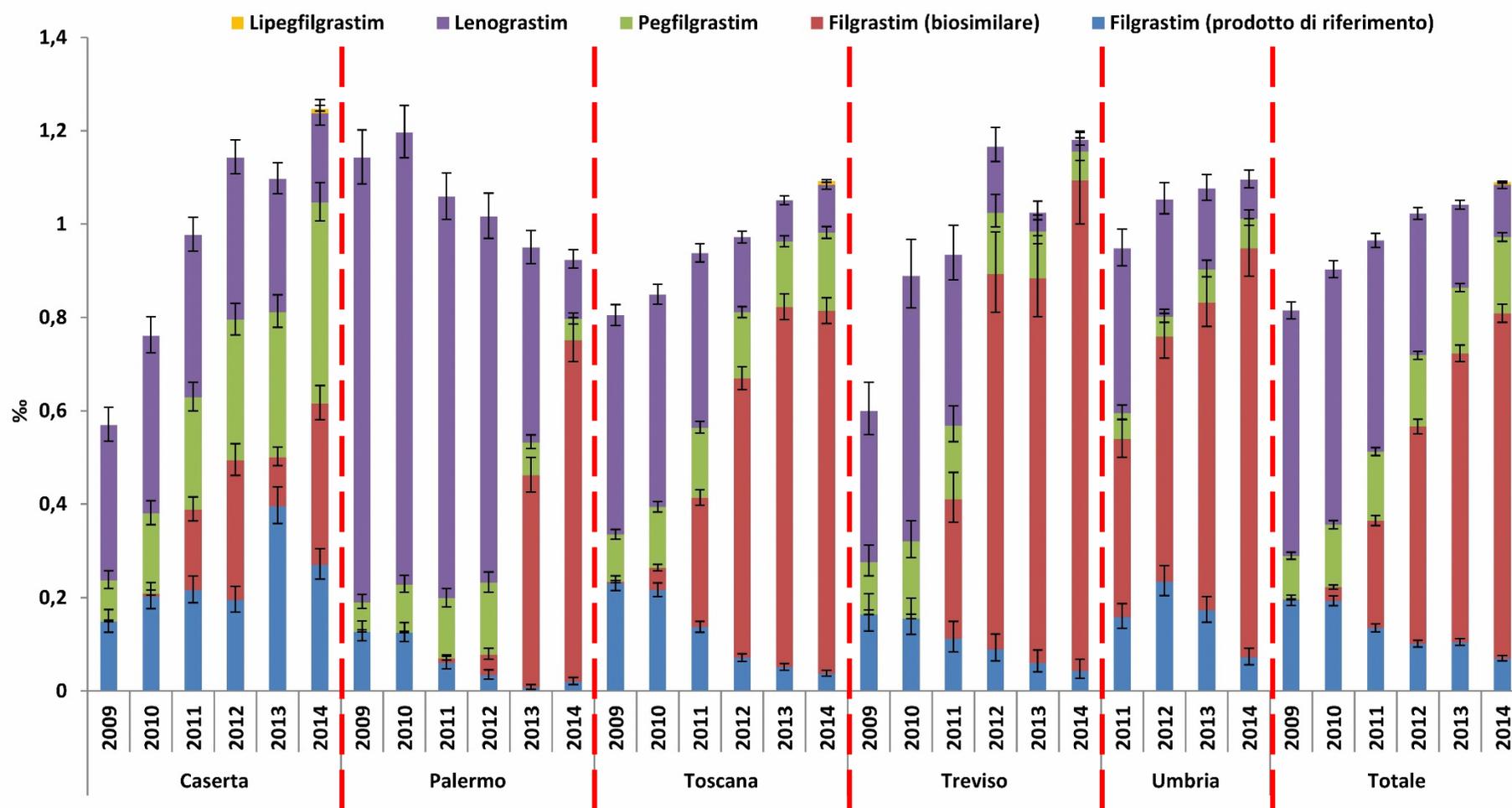
Sono stati esclusi i pazienti che hanno ricevuto una dispensazione di due diversi G-CSF alla Data Indice (n=35) e gli utilizzatori naive di lipegfilgrastim (n=37).

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).

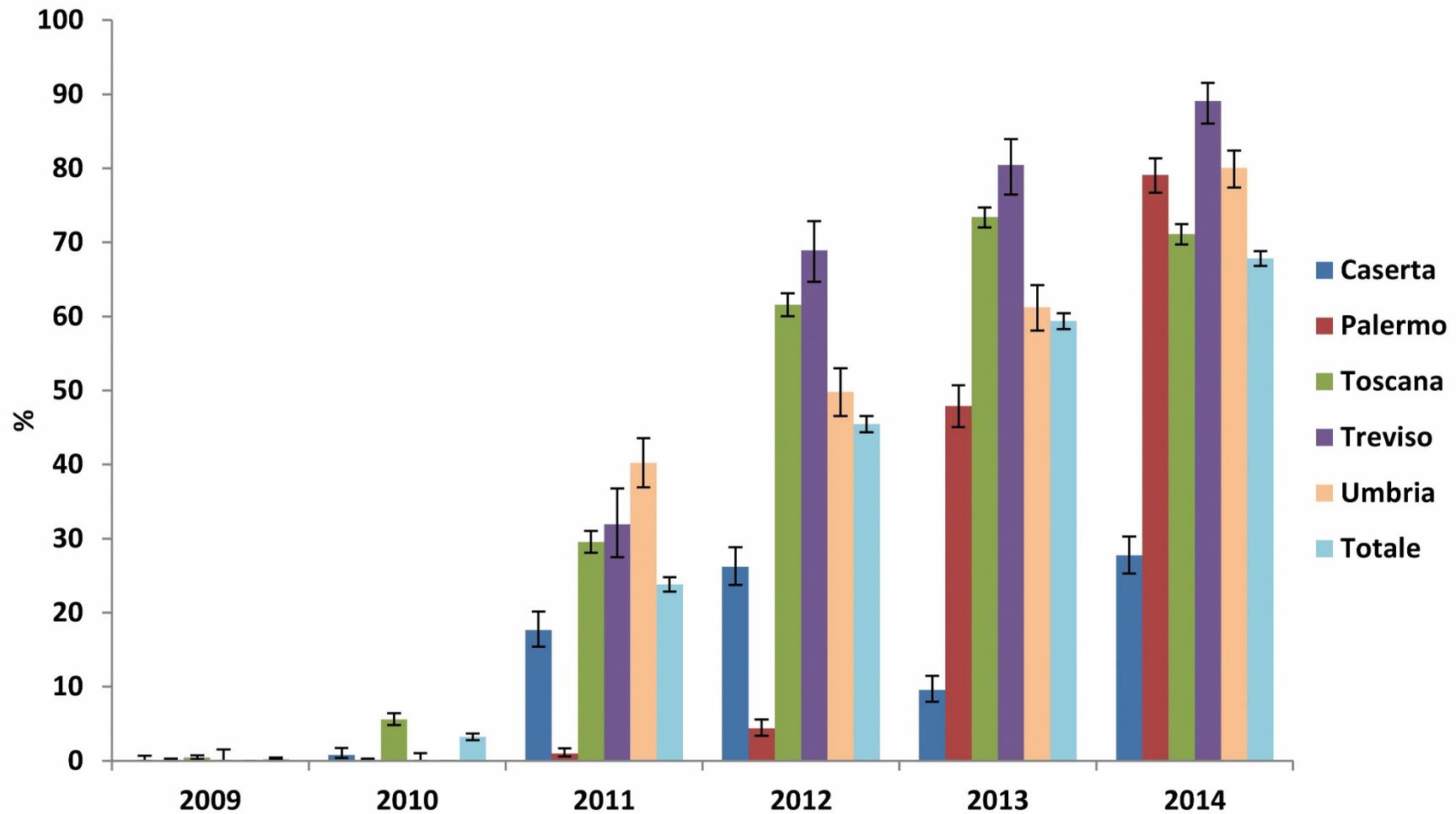
Non classificabili: pazienti per i quali non è stato possibile identificare l'indicazione d'uso del G-CSF.

Legenda: DS= Deviazione Standard.

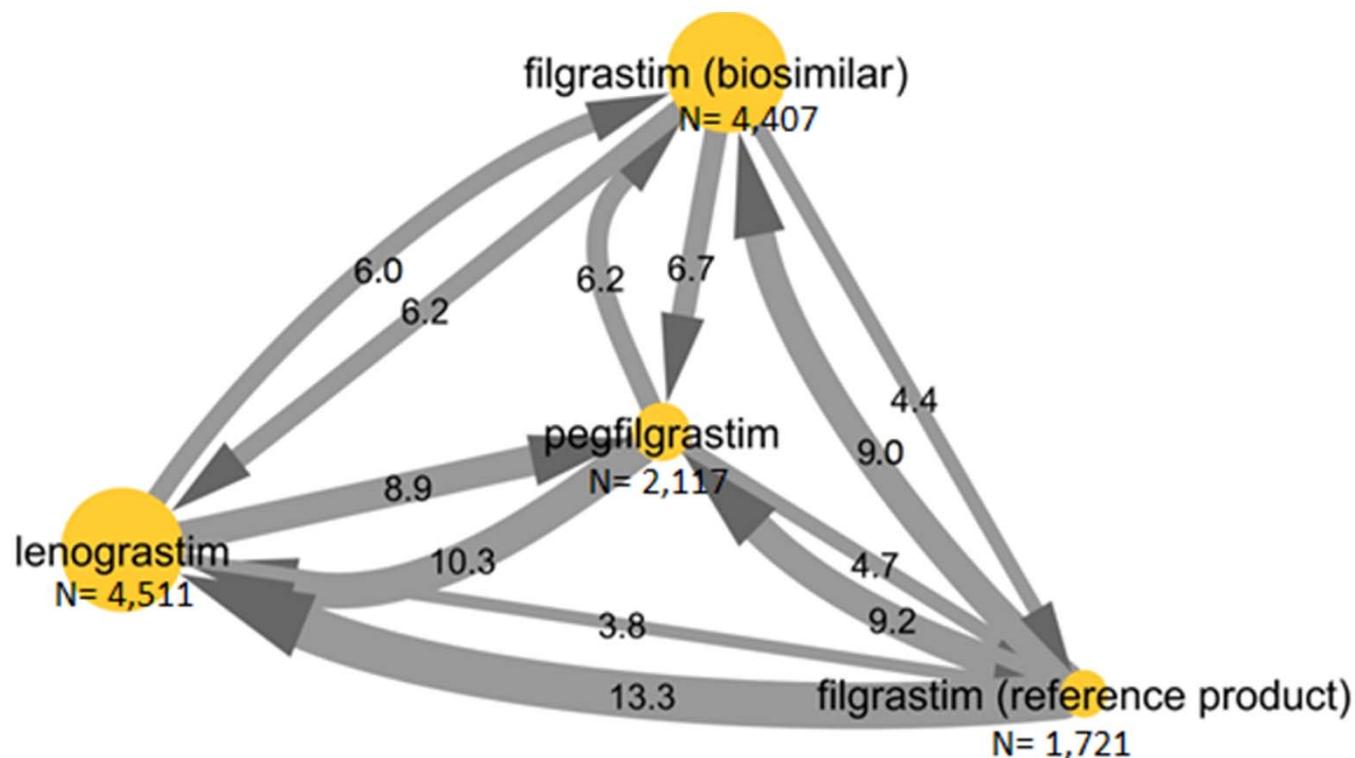
Prevalenza di utilizzatori di G-CSF per 1.000 ab., stratificata per anno di calendario e centro



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.

Expert Opinion on Biological Therapy



Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence

Gianluca Trifirò, Ilaria Marcianò & Ylenia Ingrasciotta

- Positions about interchangeability and automatic substitution of reference product and biosimilars are heterogeneous worldwide
- In the next years, switching pattern will become more complex
- In case of switch-related safety issues, concerns should be raised also regarding switch between different batches of the same biological drug
- Multiple switches make the detection of pharmacovigilance signals challenging → networks of administrative databases, clinical charts and registries may rapidly assess frequency and benefit–risk profile of different switching patterns in routine care at international, national and loco-regional level, thus integrating and strengthening pre-marketing evidence.

VALutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici Originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, e gastroenterologica tramite un network di banche dati sanitarie e REgistri clinici – progetto VALORE

OBIETTIVI: valutare e confrontare appropriatezza prescrittiva, *effectiveness* e *safety* a breve e lungo termine di biologici originator e biosimilari in dermatologia, reumatologia e gastroenterologia in setting *real world*. L'*intercambiabilità* del prodotto di riferimento e biosimilare sarà specificatamente valutata.



Calabria : N= 1.980.533
Basilicata : N= 578.391

Dati preliminari hanno stimato una **prevalenza d'uso dei farmaci biologici** nelle aree terapeutiche in studio pari allo **0,3% in Italia**.

Su una popolazione totale di 28,5 milioni di soggetti, a partire dai database amministrativi potranno essere identificati circa **87.000 utilizzatori** di questi farmaci, di cui circa il **10% saranno biosimilari**.



Farmacovigilanza finanziato da AIFA e da Regione Sicilia

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, ma in linea con OsMed**

Conclusioni

- Trend in crescita di uso di biosimilari del filgrastim negli anni in studio
- 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 per l'attenzione

Ilaria Marcianò

email: imarciano@unime.it