



Convegno

**I FARMACI BIOSIMILARI:
USO, SICUREZZA, SOSTENIBILITÀ**

25 Giugno 2015

Effectiveness e safety di epoetine biosimilari vs originator

Uno studio su un network Italiano di banche dati

Gianluca Trifirò

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina
Dept Medical Informatics, Erasmus Medical Center, Rotterdam (Olanda)



Diapositiva 1

F2

Aggiungere dati preliminari di safety
aggiungere decreto regionale siciliano e documento di informazione
Farmacologia; 24/06/2015

Outline

- **Razionale ed obiettivi del progetto sui biosimilari finanziato dal MdS;**
- **Pattern prescrittivo di epoetine in 4 Regioni;**
- **Effetto di epoetine biosimilari/originator su Hb;**
- **Dati preliminari di safety comparativa di epoetine biosimilari/originator.**

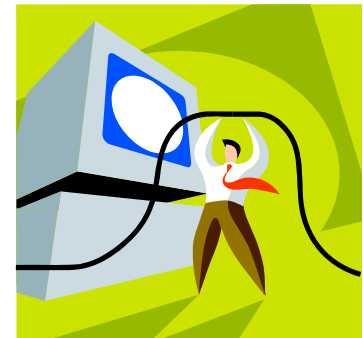
Raccomandazioni agenzie regolatorie/istituzioni su chi trattare con i biosimilari (biologici a più basso costo)

- ❑ Nei **pazienti naive** non vi sono ragioni né di carattere regolatorio né di carattere scientifico per preferire l'uso dell'originatore rispetto al biosimilare, laddove il costo del biosimilare sia inferiore;
- ❑ Nei pazienti già in trattamento con farmaci biologici e stabilizzati con la terapia non deve essere permessa la sostituibilità automatica con un prodotto di una ditta farmaceutica differente, bensì deve essere garantito il **diritto alla continuità terapeutica**;
- ❑ **Questo vale non solo nella sostituzione da originatore a biosimilare!**
- ❑ Deve essere il medico prescrittore a mantenere la centralità nella scelta terapeutica e a decidere l'opzione adeguata per il paziente.

Nonostante i numerosi decreti regionali per promuovere l'uso dei biologici a basso costo non esiste ad oggi un **monitoraggio post-marketing sistematico** del profilo beneficio-rischio **comparativo** di **biologici originator e biosimilari in pratica clinica**

“Ciò che non possiamo misurare, non possiamo valutare, e ciò che non possiamo valutare non possiamo gestire”

Il valore delle banche dati sanitarie





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 la valutazione del pattern prescrittivo, *effectiveness* e *safety* dei biologici con biosimilari in commercio

Partecipanti:

a) Agenzia Regione Sanità Toscana; b) ULSS Treviso; c) ASL Caserta; d) ASP Palermo; Università Messina (coordinatore)

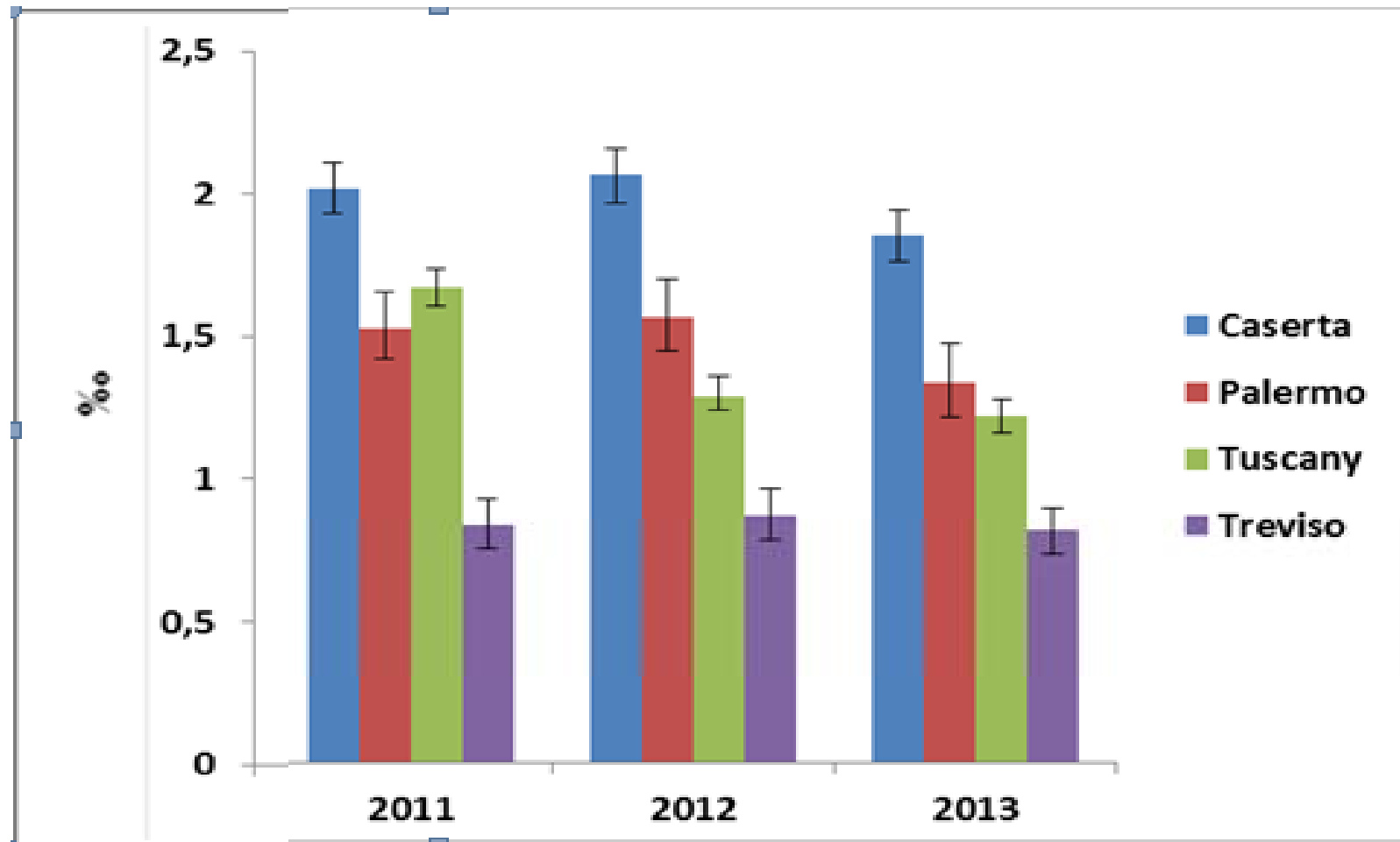
Durata: 3+1 anni

Characteristics of the healthcare database network

Characteristics	Caserta	Tuscany	Treviso	Palermo
Population	969,931	3,667,946	624,106	1,309,714
Study years	2009 - 2013	2009 - 2013	2009 - 2013	2011-2013
Type of database	Administrative + GPs*	Administrative	Administrative	Administrative
Anagrafic data	Yes	Yes	Yes	Yes
Mortality registry	Yes	Yes (2004-2010)	Yes (1996-2011)	Yes
Hospital Discharge diagnoses	Yes (2007 - 2013)	Yes (1996 - 2013)	Yes (2009 - 2013)	Yes
Drug dispensing	Yes	Yes	Yes	Yes
Electronic therapeutic plan	Yes	No	Yes	No
Emergency Department access	Yes	Yes	Yes	No
Healthcare service payment exemptions	Yes	Yes	Yes	Yes
Results of laboratory data	Yes (only starting from 2013)	Yes (only for one LHU)	Yes	No
Outpatient diagnostic tests/visits	Yes	Yes	Yes	No

Pattern prescrittivo di epoetine in 4 Regioni

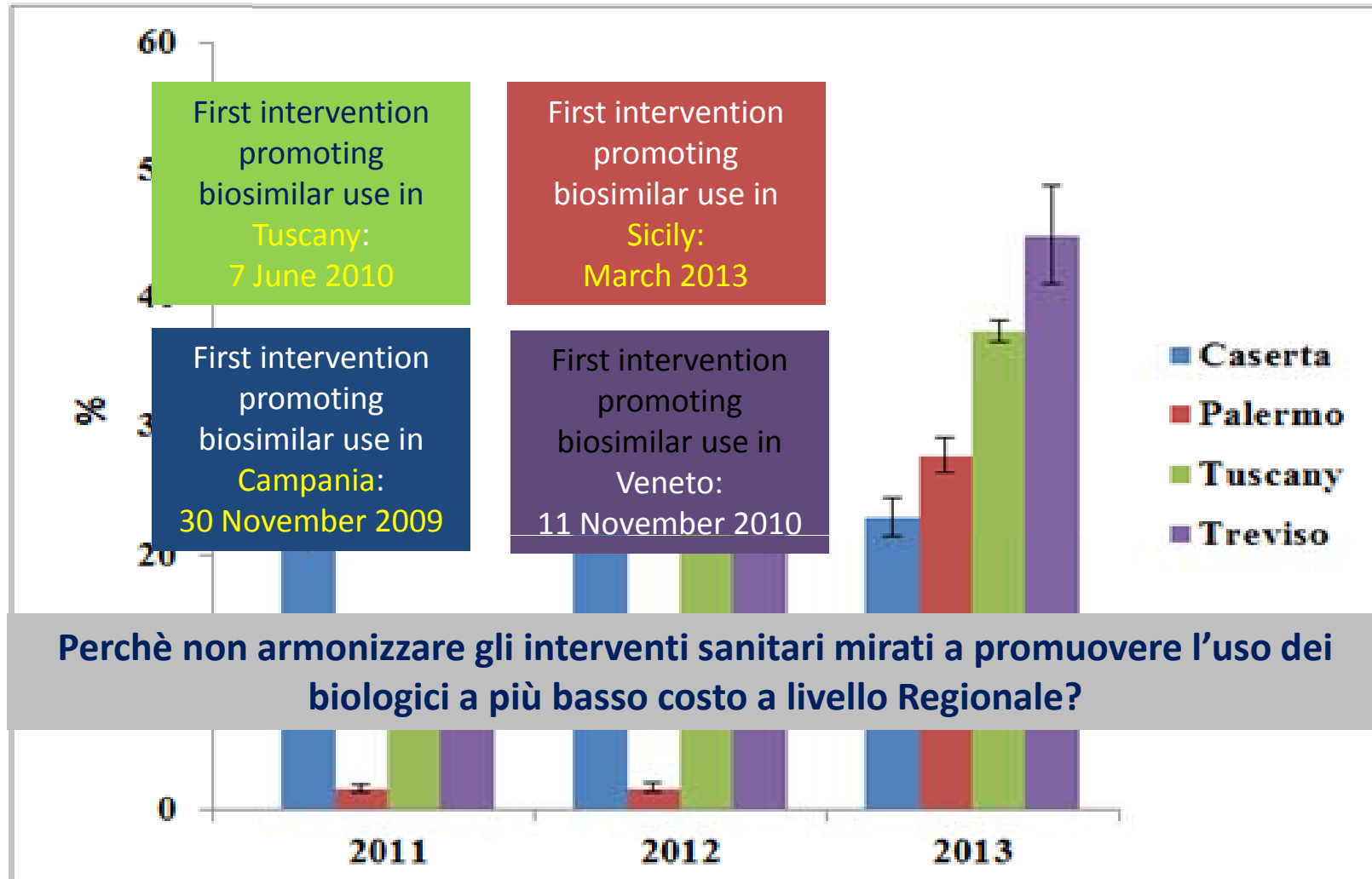
Age-adjusted prevalence of ESA users per 1,000 inhabitants, stratified by calendar year and center



Ingrasciotta 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 - In press

Penetration of biosimilar epoetins in different Italian Regions over time

% biosimilar on total epoetins users (N=43,298)



Ingrasciotta 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* - In press

Diapositiva 9

F1

ylenea da aggiornare
Farmacologia; 25/09/2014

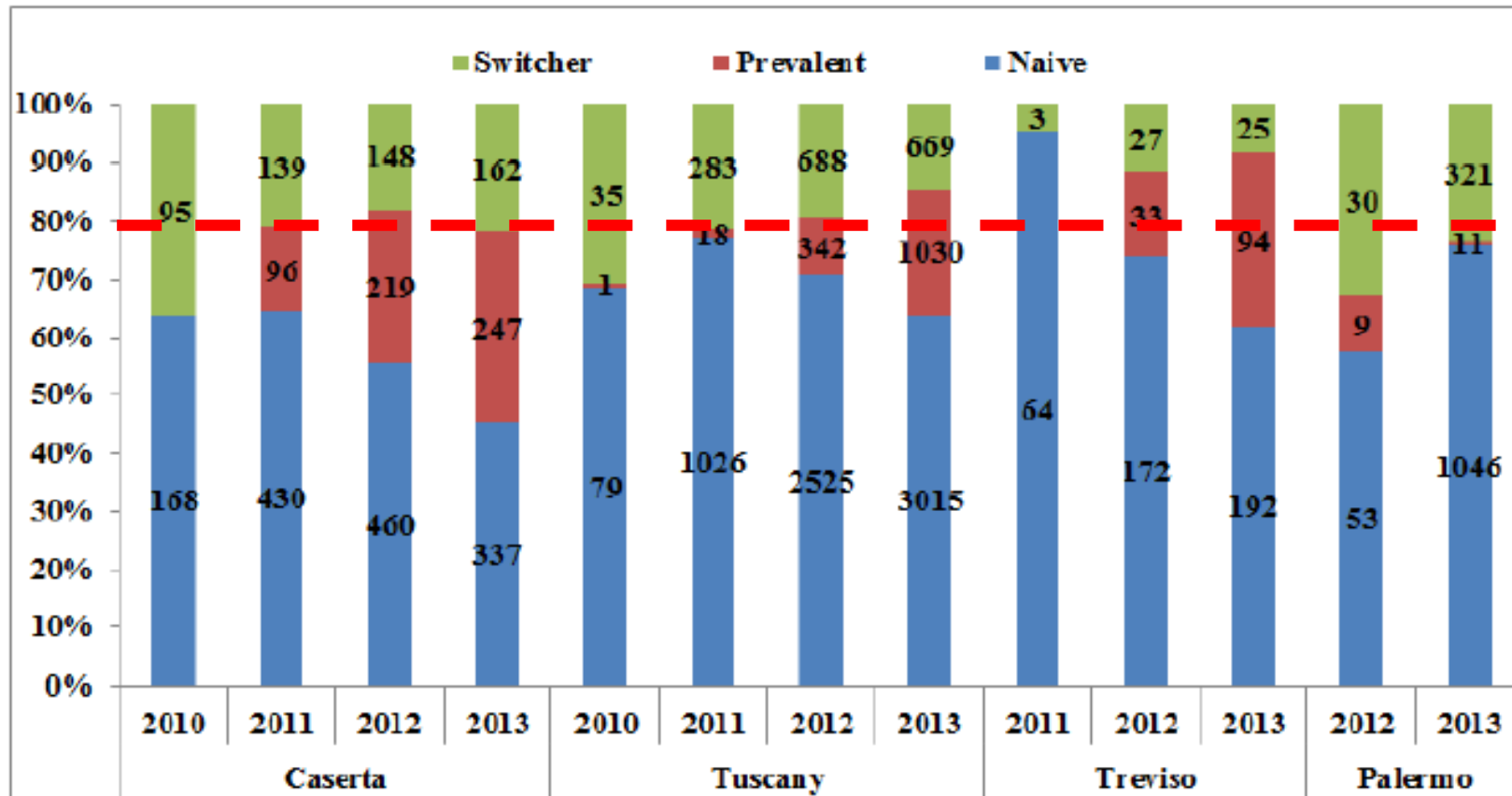
Quale definizione per paziente Naive?

- Non esiste una definizione univoca di paziente *naive*
- AIFA: «*naive* sono tutti i soggetti che **non** abbiano avuto **precedenti esposizioni** terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano **sufficientemente distanti nel tempo**»
- Il **periodo di washout**: periodo che intercorre tra la sospensione del trattamento con un farmaco e l'inizio del trattamento con un altro farmaco, da considerare per evitare di attribuire erroneamente ad un nuovo trattamento gli effetti addebitabili ad un trattamento precedente.

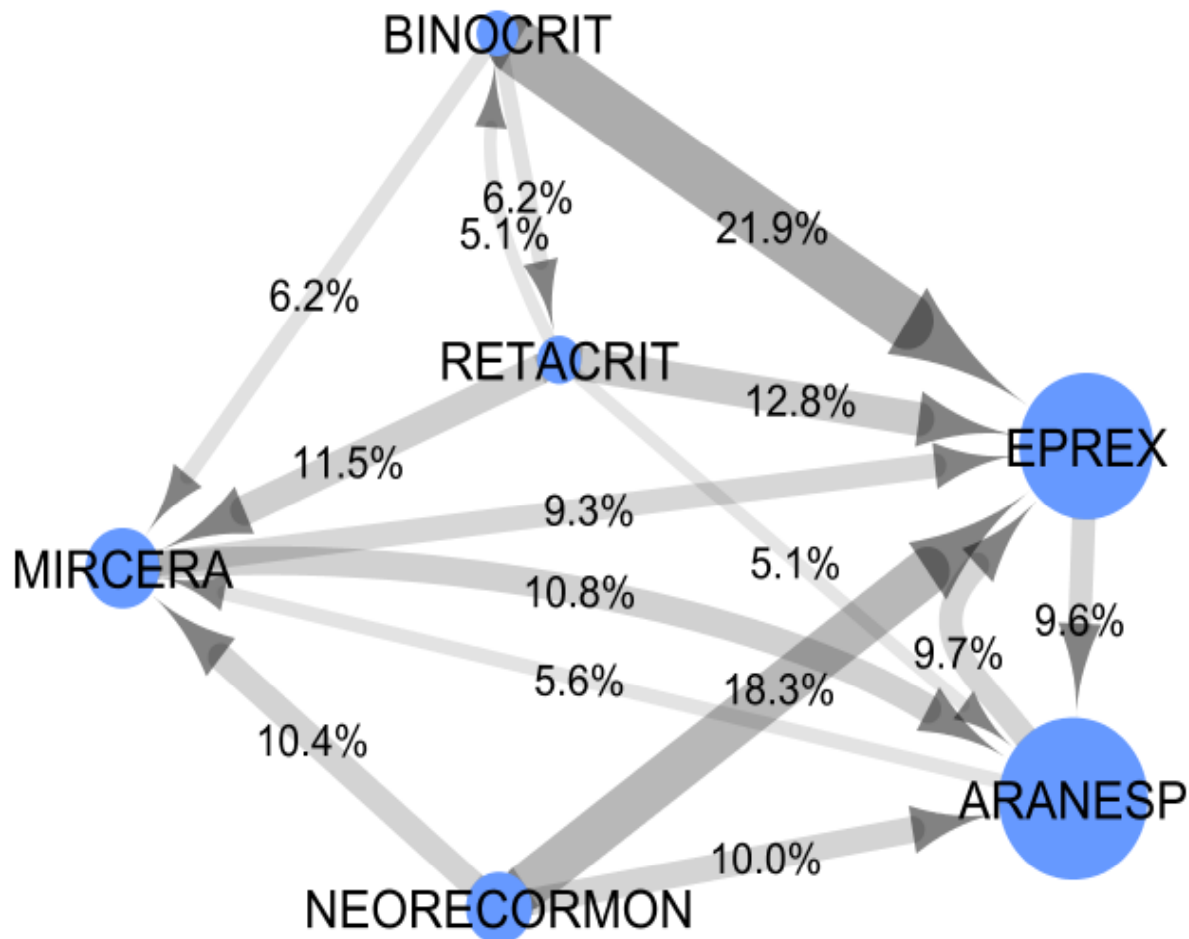
AIFA. Position Paper sui Farmaci Biosimilari (28/05/2013). Disponibile online:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf

Pattern of use of biosimilar epoetins across different centers



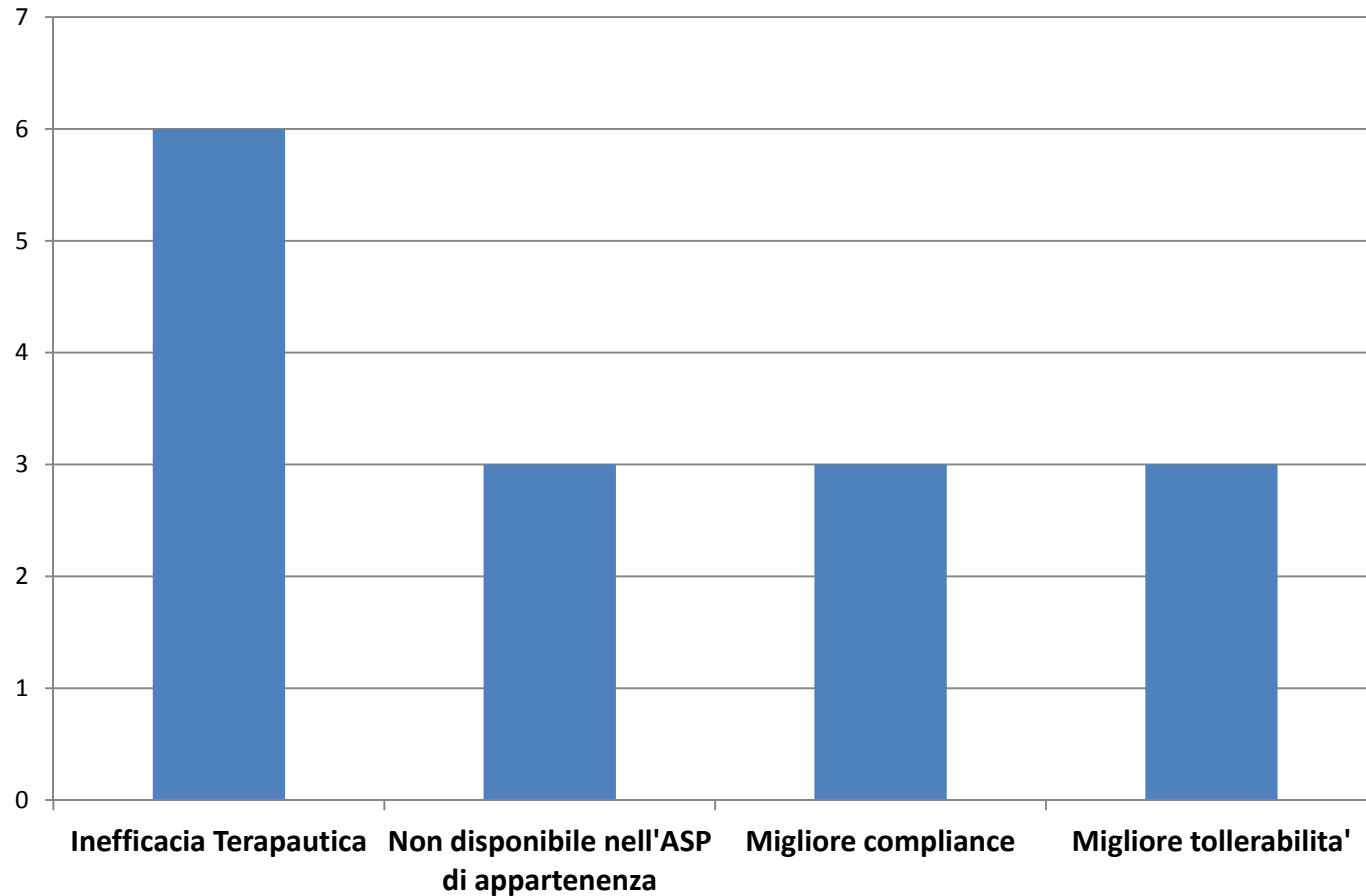
Switch tra epoetine nel primo anno di terapia nell'ASP di Messina negli anni 2010-2011



TOTALE SWITCHERS = 22%;
SWITCH VERSO BIOSIMILARE= 7%; SWITCH VERSO ORIGINATOR= 93%

La dimensione dei nodi è proporzionale al numero di utilizzatori; la dimensione delle frecce è proporzionale al numero di switchers; soltanto switchers > 5% sono stati inclusi.

Quale è la motivazione dello switch?



Dati preliminari sondaggio nefrologi Siciliani

Segnalazioni di sospette ADR da epoetine in Sicilia fino alla fine del 2011

Farmaco	Reazione Avvera	Eta' e sesso paziente
Eritropoietina Alfa (Eprex)	Inefficacia	71 anni, M
Eritropoietina Beta (Neorecormon)	Irrigidimenti	32 anni, M
Darbepoietina Alfa ed Eritropoietina Alfa (Aranesp, Eprex)	Inefficacia	55 anni, F
Eritropoietina Alfa (Eprex)	Iperplasia eritroide	70 anni, F
Eritropoietina Zeta (Retacrit)	Astenia, Capogiro, Cefalea, Parestesia arti	78 anni, F

Nel 2010, prev. d'uso di **5,5 per 1.000** (circa **3.000 persone per anno**) nell'ASP di Messina. Il 22% (**circa 600**) switchava nel corso dell'anno da un'epoetina ad un'altra, e di questi presumibilmente **300 switchavano per inefficacia terapeutica**

Update report di ADR epoetine in Sicilia – 2014

Nel 2014, dopo l'introduzione della **DPC**, sono state inserite nella RNF **30 segnalazioni di ADR da epoetine** provenienti dalla regione **Sicilia**, di cui l'**80%** relativi a **farmaci biosimilari**

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Comunicazione su andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da medicinali equivalenti e biosimilari

Da un'analisi effettuata sui dati registrati, nel primo semestre del 2014, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), è emerso uno sproporzionato aumento del numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse per alcuni principi attivi per i quali è scaduto il brevetto e quindi esistono i medicinali equivalenti e biosimilari.

Nella quasi totalità dei casi si tratta di segnalazioni che contengono reazioni avverse non gravi ed attese ad esempio disturbi gastrointestinali o reazioni allergiche lievi.

L'aumento di queste segnalazioni può essere ricollegato a vari fattori tra i quali una maggiore consapevolezza e sensibilità degli operatori sanitari verso l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse, come anche l'attivazione di progetti di farmacovigilanza e specifiche disposizioni regionali che possono influenzare il fenomeno.

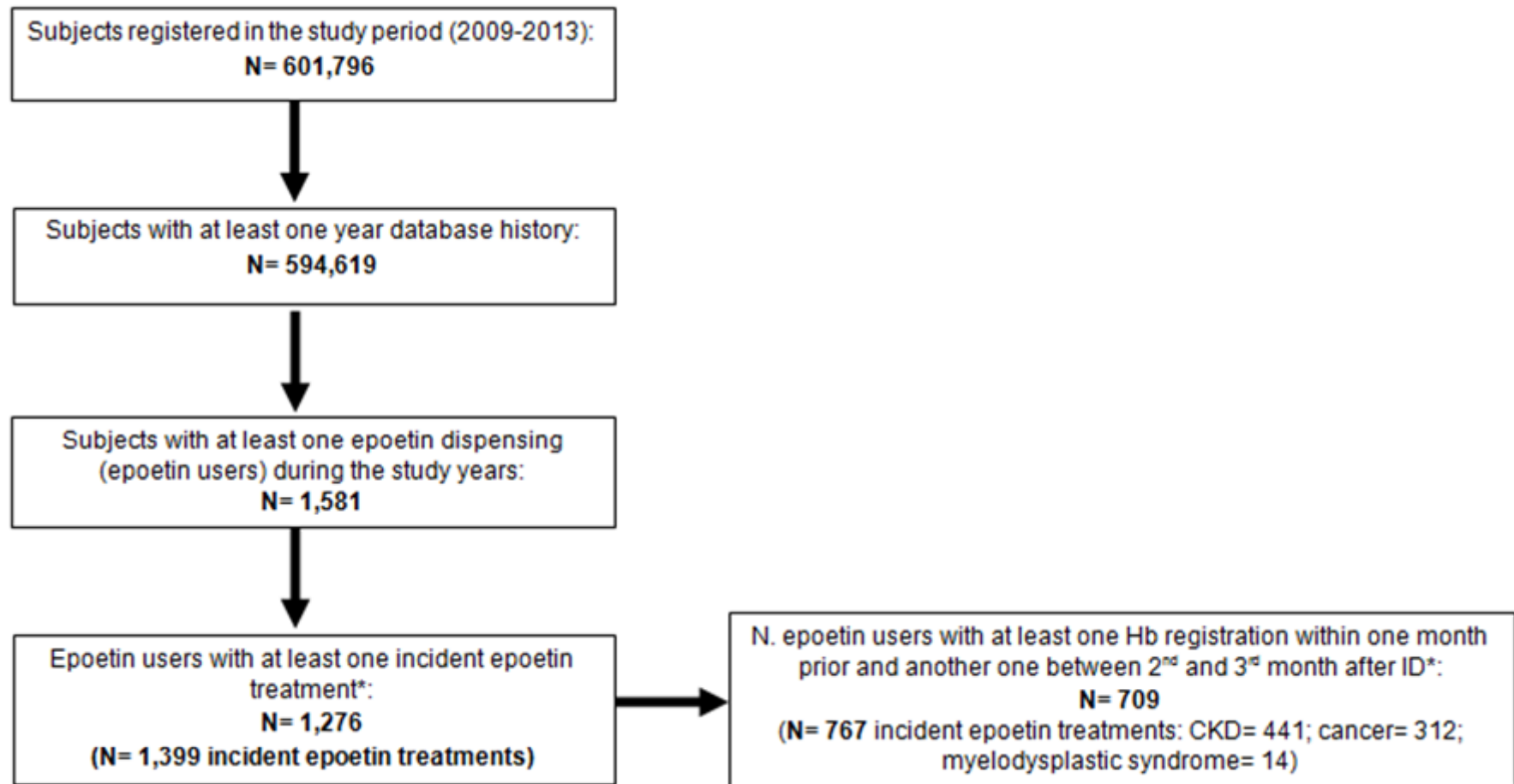
La maggior parte di queste segnalazioni proviene da medici che non avevano mai segnalato una reazione avversa prima del 2014 e da Regioni in cui sono stati stipulati accordi attraverso i quali sostanzialmente il farmacista è autorizzato a non sostituire il prodotto originator con l'equivalente o biosimilare a patto che il paziente sia intollerante a quest'ultimo e che ciò sia dimostrato dall'inserimento nella RNF dell'apposita scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa.

Si fa presente che qualsiasi dato contenuto nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dopo pochi giorni viene trasmesso alla banca dati europea Eudravigilance a cui accedono tutte le Agenzie regolatorie europee.

Si invitano, pertanto, tutti gli operatori sanitari ad una segnalazione responsabile focalizzata non soltanto su alcune specifiche tipologie di medicinali.

Effetto comparativo a breve termine di epoetine biosimilari vs originator su Hb

Selection of naive users of biosimilar/originator epoetins from Treviso LHU for assessment of short term effects on Hb



* Incident epoetin treatment (IET): no epoetin dispensing within 6 months prior to ID; Index Date (ID): starting epoetin treatment date; Hb= Hemoglobin; CKD= Chronic Kidney Disease

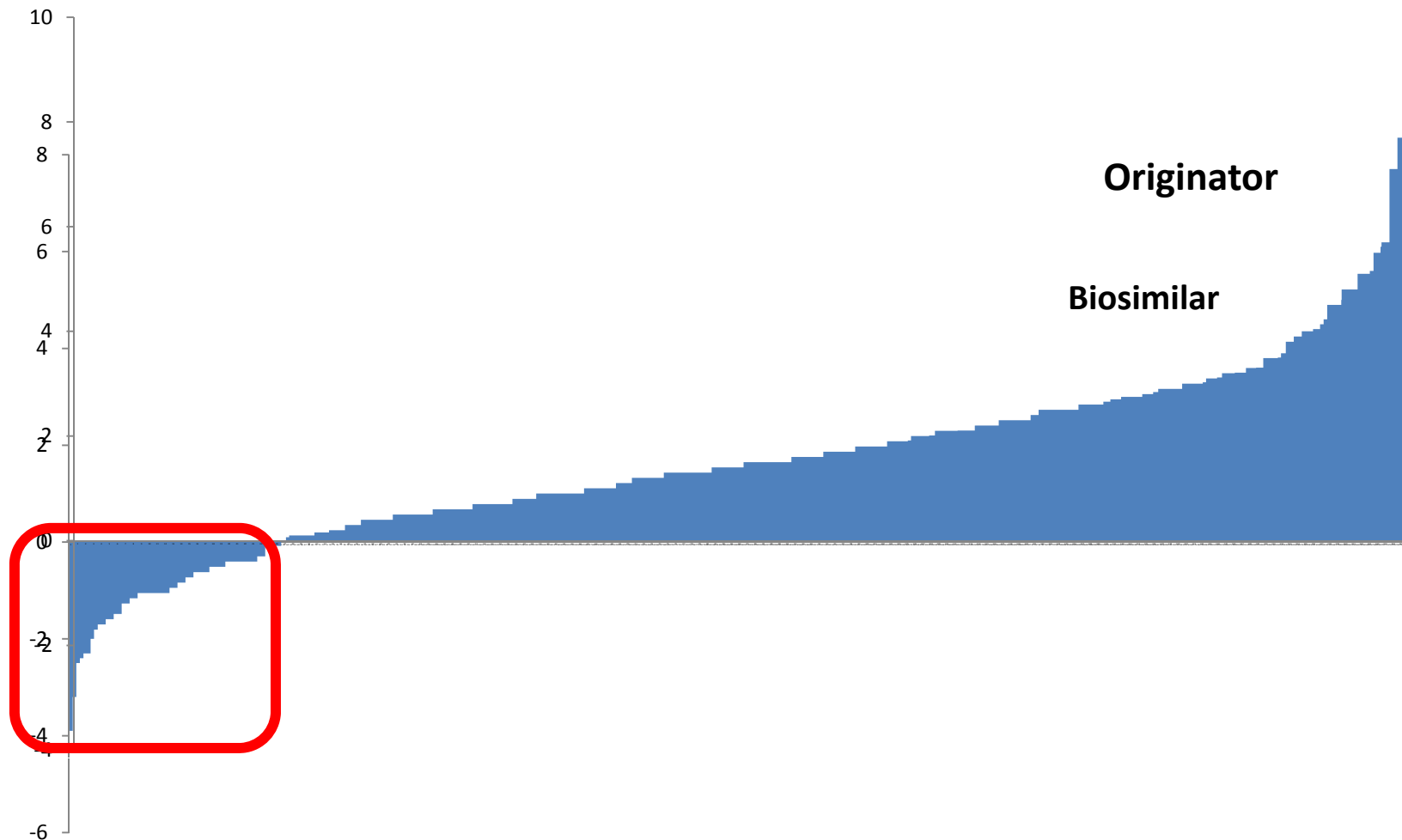
Characteristics of users of different types of epoetin in Treviso LHU

	CKD			P-value vs. branded	P-value vs. ref. prod.	Cancer			P-value vs. branded	P-value vs. ref. prod.
	Epoetin covered by patent N= 172 (%)	Reference product N= 91 (%)	Biosimilar N= 178 (%)			Epoetin covered by patent N= 97 (%)	Reference product N= 103 (%)	Biosimilar N= 112 (%)		
Sex										
Male	99 (57.6)	56 (61.5)	106 (59.5)	0.705	0.753	44 (45.4)	52 (50.5)	53 (47.3)	0.777	0.643
Female	73 (42.4)	35 (38.5)	72 (40.5)			53 (54.6)	51 (49.5)	59 (52.7)		
Age ± SD	66.9±16.4	64.5±14.9	80.1±8.7	0.068	0.069	67.1±12.5	64.7±13.6	67.2±11.2	0.961	0.381
Age categories										
<65	66 (38.4)	44 (48.3)	9 (5.1)	<0.001	<0.001	35 (36.1)	47 (45.7)	41 (36.6)	0.937	0.179
65-79	68 (39.5)	33 (36.3)	65 (36.5)	0.560	0.967	48 (49.5)	43 (41.7)	60 (53.6)	0.555	0.829
≥ 80	38 (22.1)	14 (15.4)	104 (58.4)	<0.001	<0.001	14 (14.4)	13 (12.6)	11 (9.8)	0.306	0.515
First ever use of ESAs	136 (79.1)	73 (80.2)	162 (91.0)	0.001	0.012	86 (88.7)	88 (85.4)	103 (92.0)	0.418	0.129
N. blood transfusions within six months prior										
0	152 (88.4)	76 (83.5)	148 (83.2)	0.162	0.939	91 (93.8)	92 (89.3)	101 (90.2)	0.337	0.836
1	17 (9.9)	15 (16.5)	25 (14.0)	0.231	0.595	6 (6.2)	9 (8.8)	7 (6.2)	0.985	0.487
2	3 (1.7)	-	5 (2.8)	0.505	0.106	-	2 (1.9)	3 (2.7)	0.104	0.720
>2	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.9)	-	-
Last Hb measurement before ID (g/dl)^d										
Mean ± SD	10.2±1.2	10.4±1.1	10.0±1.1	0.351	0.217	9.6±1.1	9.9±1.2	9.5±0.8	0.594	0.214
Median (q1-3)	9.5 (9.1±9.8)	10.3 (9.6-10.9)	9.9 (9.3-10.5)			9.5 (9.1±9.8)	9.7 (9.1-10.5)	9.5 (9.1-9.9)		

Consumption of biosimilar/originator epoetins and Δ Hb after three months from the treatment start

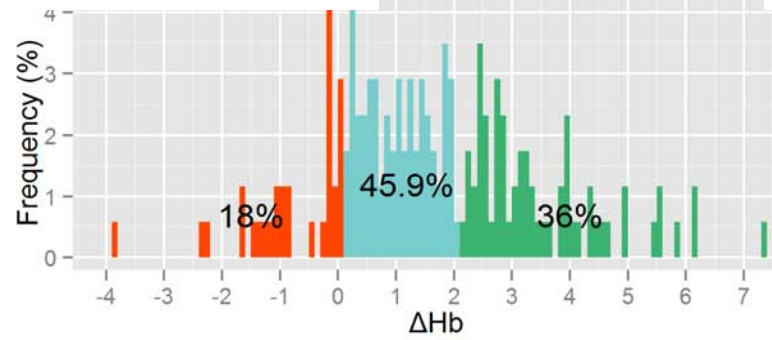
	CKD					Cancer				
	Epoetin covered by patent N= 172 (%)	Reference product N= 91 (%)	Biosimilar N= 178 (%)	P-value vs. branded	P-value vs. ref. prod.	Epoetin covered by patent N= 97 (%)	Reference product N= 103 (%)	Biosimilar N= 112 (%)	P-value vs. branded	P-value vs. ref. prod.
Epoetin consumption (N. DDDs within 3 months after ID)										
Mean \pm SD	106.2 \pm 72.4	115.9 \pm 82.7	96.3 \pm 75.5	0.429	0.309	275.8 \pm 156.3	348.6 \pm 185.9	308.3 \pm 165.6	0.383	0.343
Median (q1-q3)	88.9 (53.7-136.7)	96.0 (56.0-150.0)	80.0 (48.0-120.0)			240.0 (180.0-333.3)	320.0 (160.0-480.0)	320.0 (160.0-480.0)		
Pre-post difference of Hb values (Delta Hb) - g/dl										
Mean \pm SD	1.6 \pm 1.8	1.8 \pm 1.7	1.5 \pm 1.8	0.695	0.408	1.9 \pm 1.7	1.5 \pm 1.8	1.5 \pm 1.7	0.339	1.000
Median (q1-q3)	1.4(0.3-2.7)	1.7(0.5-3.1)	1.3 (0.4-2.5)			1.8 (0.6-3.0)	1.2 (0.5-2.5)	1.4 (0.5-2.4)		

Effects of reference product vs biosimilar epoetins on Hb (g/dl) levels within 3 months after treatment start

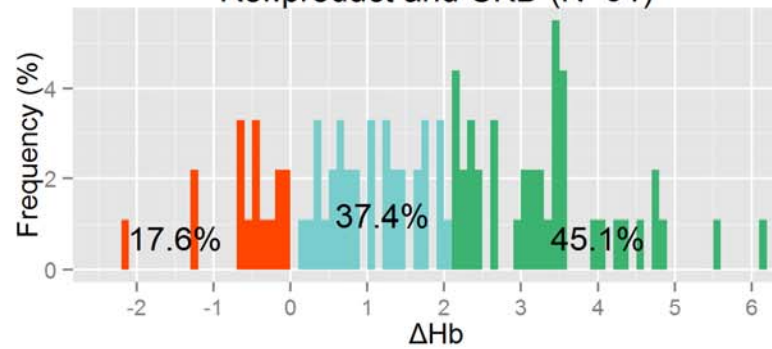


Responsiveness to different types of epoetins in CKD and cancer

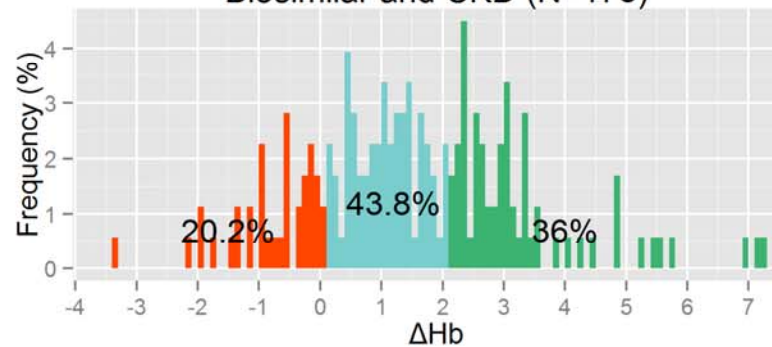
Epoetin covered by patent and CKD (N=172)



Ref.product and CKD (N=91)

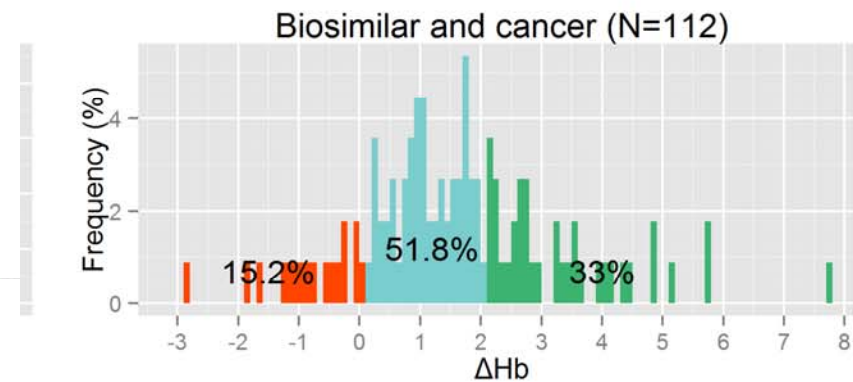
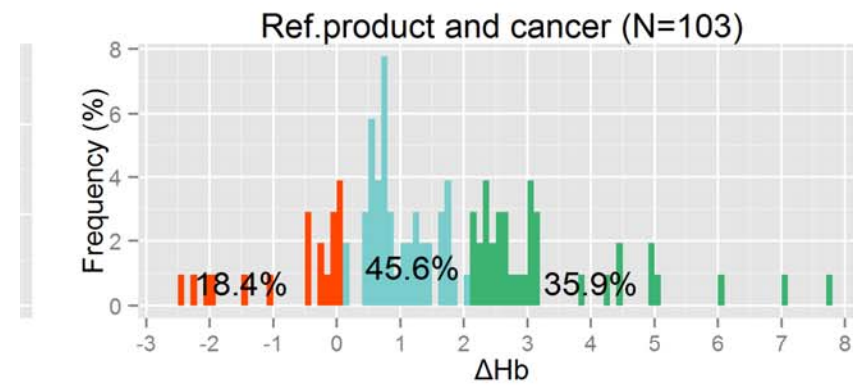
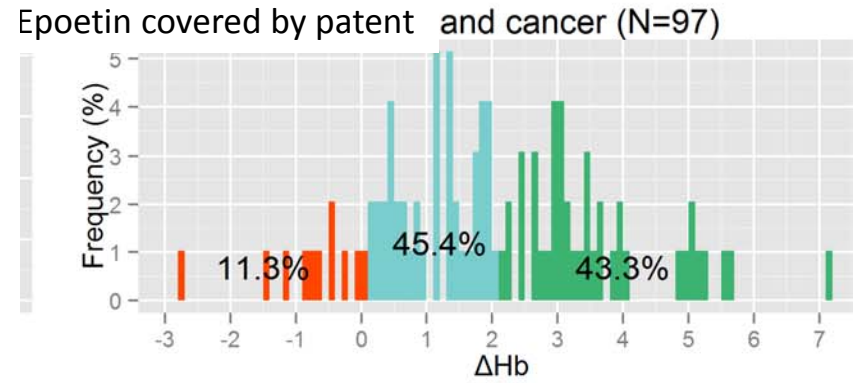


Biosimilar and CKD (N=178)



Non responders (≤ 0 g/dl) Responders (0-2 g/dl) Highly responders (>2 g/dl)

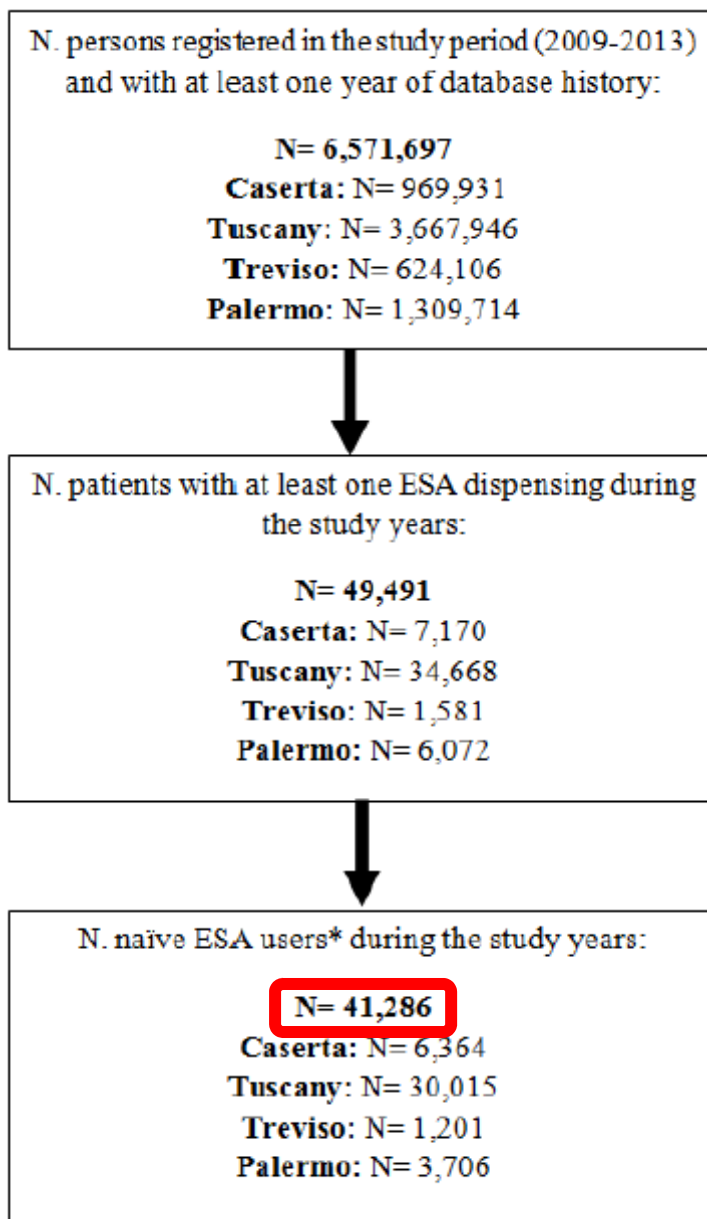
Responsiveness to different types of epoetins in CKD and cancer



■ Non responders (≤ 0 g/dl)
 ■ Responders (0-2 g/dl)
 ■ Highly responders (>2 g/dl)

Dati preliminari di safety comparativa epoetine biosimilari vs originator

F6 Selection of naive biosimilar/originator epoetin users included in the safety assessment



Diapositiva 24

F6

qui abboiamo considerato un anno
vedi articolo switch

Farmacologia; 24/06/2015

Crude cumulative incidence of anemia and hypersensitivity reactions by type of epoetin and indication

	IRC		Cancro	
	Reference product N = 3.454 %; IC 95%	Biosimilare N = 3.112 %; IC 95%	Reference product N = 5.940 %; IC 95%	Biosimilare N = 3,767 %; IC 95%
Entro 90 giorni dall'inizio del trattamento				
Anemia	51 1.5, 1.1 - 1.9	56 1.8, 1.3 - 2.3	78 1.3, 1.0 - 1.6	41 1.1, 0.8 - 1.4
Reazioni di ipersensibilizzazione	1 NA	-	4 0.1, 0.0 - 0.2	4 0.1, 0.0 - 0.2
Entro 180 giorni dall'inizio del trattamento				
	Reference product N = 3.212 %; IC 95%	Biosimilare N = 2.425 %; IC 95%	Reference product N = 5.117 %; IC 95%	Biosimilare N = 2.848 %; IC 95%
Anemia	71 2.2, 1.7 - 2.7	59 2.4, 1.8 - 3.0	92 1.8, 1.4 - 2.2	57 2.0, 1.5 - 2.5
Reazioni di ipersensibilizzazione	2 0.1, 0.01 - 0.1	-	6 0.1, 0.0 - 0.2	5 0.2, 0.02 - 0.3
Entro 365 giorni dall'inizio del trattamento				
	Reference product N = 2.621 %; IC 95%	Biosimilare N = 1.346 %; IC 95%	Reference product N = 3.980 %; IC 95%	Biosimilare N = 1.700 %; IC 95%
Anemia	70 3.0, 2.4 - 3.7	54 4.0, 3.0 - 5.1	137 3.4, 2.9 - 4.0	54 3.2, 2.3 - 4.0
Reazioni di ipersensibilizzazione	5 0.2, 0.04 - 0.4	-	8 0.2, 0.1 - 0.3	6 0.4, 0.1 - 0.6

Conclusioni - 1

- ❖ Promuovere l'informazione indipendente sui biosimilari diretta agli operatori sanitari

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 – Farmaceutica
Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza

FARMACI BIOSIMILARI

Definizioni ed aggiornamento sullo stato dell'arte

Il presente documento è stato realizzato dai componenti del Nucleo Tecnico per la verifica dell'attuazione degli adempimenti previsti dal DA 540/14:

Dr. Giuseppe Daidone – U.O.C. Nefrologia e Dialisi – ASP Siracusa
Dr. Francesco Fabbiano – U.O.C. Ematologia I e UTMO – AOOR “Villa Sofia Cervello”
Prof.ssa Carla Giordano – U.O.C. Endocrinologia e malattie metaboliche – AOUP “P. Giaccone”
Dr. Maurizio Pastorello Dipartimento del Farmaco – ASP Palermo
Dr. Gianluca Trifirò – Dip. Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia – AOUP “G. Martino”
Dr. Francesco Verderame – U.O.C. Oncologia – AOOR “Villa Sofia Cervello”

Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza

Dr. Pasquale Cananzi
Dr.ssa Claudia Minore
Dr. Alessandro Oteri
Dr.ssa Daniela C. Vitale

Conclusioni - 2

- ❖ Necessità di **armonizzare** i **provvedimenti regionali** che promuovano l'uso dei biologici a minor costo;
- ❖ Le **banche dati sanitarie** sono ottimo strumento per **monitoraggio postmarketing** biosimilari e prodotti di riferimento;
- ❖ Favorire monitoraggio di FV tramite **corretto uso segnalazione spontanea (?)** e switch, solo se necessario;
- ❖ La **comparabilità dell'efficacia** tra epoetine originator e biosimilari riportata negli RCT è stata **confermata** in un setting osservazionale;
- ❖ Dati preliminari di **safety** non riportano alcuna differenza tra epoetine originator e biosimilari;
- ❖ Il miglior modo per razionalizzare la spesa sanitaria è **migliorare la qualità delle cure!**

Diapositiva 27

F4

anche perchè sempre più i biosimilari interessano farmaci che vengono prescritti in centri extraregionali in quanto interessano patologie per cui vi è elevata mobilità interregionale

Farmacologia; 24/06/2015