
RISULTATI PRELIMINARI DEL PROGETTO NAZIONALE VALORE

Gruppo di Lavoro del Progetto VALORE, con il contributo del Centro di Coordinamento, Istituto Superiore di Sanità, DEP Lazio, Università degli Studi di Verona e Messina, le regioni/centri regionali di Farmacovigilanza delle regioni Sicilia, Sardegna, Toscana, Calabria, Basilicata, Lombardia, Campania, Friuli Venezia Giulia, Umbria, Emilia Romagna, Abruzzo, Veneto, Lazio, Puglia, Marche, Provincia Autonoma di Trento

DOMANDA

Quali sono le potenzialità di un network multi-regionale nell'ambito di un progetto di farmacovigilanza attiva sulle valutazioni post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica?

CONTESTO DELLA DOMANDA

I farmaci biologici hanno rivoluzionato il trattamento di numerose patologie croniche in differenti aree terapeutiche, soprattutto in ambito dermatologico, reumatologico, gastroenterologico ed oncoematologico. Dal 2006, successivamente alla scadenza brevettuale di alcuni biologici, sono stati introdotti sul mercato europeo i farmaci biosimilari, definiti dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) come farmaci biologici simili ai prodotti biologici di riferimento (originator) in termini di qualità, efficacia e sicurezza sulla base di un esercizio di comparabilità [1]. Ad oggi, l'EMA ha approvato circa 60 biosimilari dei seguenti farmaci biologici: somatropina, epoetina alfa, filgrastim, follitropina alfa, insulina glargine, insulina lispro, enoxaparina sodica (biosimilari di prima generazione), infliximab, etanercept, ed adalimumab (anti-TNF alfa) e più recentemente, teriparatide, rituximab, trastuzumab e bevacizumab [2], definiti come biosimilari di seconda generazione.

L'impiego di tali farmaci (biologici e biosimilari) è stato associato all'insorgenza di emergenti problemi di safety, quali reazioni di ipersensibilità ed immunogenicità, infezioni ed alcuni tipi di tumori, per cui è richiesta un'adeguata selezione dei pazienti eleggibili al trattamento [3]. Inoltre, le limitazioni dei trial clinici pre-marketing (es. limitato periodo di trattamento, numero selezionato di pazienti), e l'estrapolazione dell'indicazione d'uso per i biosimilari (cioè i dati di efficacia e sicurezza derivati dagli studi pre-marketing dei biosimilari che riguardano solitamente la principale indicazione d'uso approvata per l'originator vengono estrapolati ad altre indicazioni d'uso), mettono in luce la necessità di produrre evidenze post-marketing su effectiveness e sicurezza di questi prodotti quando impiegati, soprattutto a lungo termine, in un setting di "real world".

Alla luce di tali premesse, è stato recentemente approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per finanziamento con fondi di farmacovigilanza, il progetto multi-regionale “*VALutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici Originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica tramite la costituzione di un network unico multi-regionale per l'analisi integrata di dati provenienti da banche dati sanitarie, sorveglianze attive e REGistri clinici* – progetto VALORE” che, tramite l'istituzione di un network multi-regionale, prevede l'integrazione e l'analisi di dati provenienti da banche dati amministrative regionali, da registri clinici di reti già consolidate sul territorio (es. per la dermatologia il registro lombardo-veneto della psoriasi coordinato dal Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia, GISED; per la gastroenterologia la “Rete Siciliana assistenziale per la gestione delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino, MICI”; per la reumatologia il “Registro Lombardy Rheumatology Network, LORHEN”) nonché di dati raccolti in modo prospettico nel corso di sorveglianze attive. Nel rispetto delle normative vigenti sulla privacy, la costruzione di un network di diverse fonti dati rappresenta uno strumento che permette di superare da una parte i limiti tradizionali legati alle banche dati amministrative (mancanza di alcuni dettagli clinici, quali parametri di efficacia, informazione sugli stili di vita ecc.) e dall'altra quelli legati ai registri clinici (ridotta numerosità dei pazienti arruolati, limitata capacità di osservare il paziente a lungo termine soprattutto per quanto concerne le reazioni avverse da farmaci - ADR - gravi che portano ad ospedalizzazione).

Di conseguenza, tramite l'uso dei dati di tale network di banche dati amministrative e registri clinici, questo progetto potrebbe fornire ulteriori evidenze in ambito dermatologico, reumatologico, gastroenterologico ed oncoematologico su: a) impatto di differenti normative regionali e gare di acquisto che promuovono l'uso dei biologici a minor costo su uptake ed appropriatezza prescrittiva di farmaci biologici, originator e biosimilari; b) valutazione del profilo beneficio-rischio a lungo termine di farmaci biologici, biosimilari e originator, e per indicazioni d'uso di biosimilari non studiate in fase pre-marketing; c) valutazione della sicurezza post-marketing a breve e lungo termine di farmaci biologici, originator e biosimilari, nelle aree terapeutiche in esame; d) analisi degli effetti dello switch tra differenti farmaci biologici, originator e biosimilari; e) valutazione del pattern d'uso e degli effetti clinici dei biologici, inclusi biosimilari, in specifiche sottopopolazioni di pazienti (es. donne in gravidanza o che allattano, bambini, e grandi anziani).

Il progetto VALORE prevede un'attività “*core*”, essenziale ai fini della realizzazione del network unico, e diverse attività satelliti (*workpackages*) complementari ad essa, finalizzate rispettivamente al monitoraggio di farmacovigilanza attiva su rituximab

in ambito oncoematologico, monitoraggio di farmacovigilanza attiva in ambito reumatologico, dermatologico e gastroenterologico e infine survey sulla conoscenza dei biosimilari ed interventi formativi.

Infine, in considerazione dell'emergenza sanitaria e degli effetti della pandemia da COVID-19 sulla salute pubblica e sul sistema sanitario nazionale, si ritiene fondamentale interrogare gli strumenti informativi sanitari a disposizione (banche dati amministrative e registri clinici), allo scopo di generare informazioni sull'impatto della pandemia sulle terapie con farmaci biologici come pure sul rischio di ospedalizzazione per COVID-19 da parte degli utilizzatori di biologici.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Nell'ambito dell'attività *core*, sono state condotte alcune analisi descrittive sull'utilizzo dei farmaci biologici negli anni 2010-2019, utilizzando i flussi amministrativi delle regioni partecipanti al progetto. I farmaci di interesse erano farmaci biologici (originator e biosimilari, se disponibili) approvati in Italia per il trattamento di malattie croniche reumatologiche, dermatologiche o gastroenterologiche: a) Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF alfa) (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol); b) inibitori delle interleuchine (anakinra, tocilizumab, secukinumab, ustekinumab, ixekinumab, brodalumab, sarilumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab); c) immunosoppressori selettivi (abatacept, vedolizumab). Sono stati inclusi anche farmaci convenzionali (non biologici) (ad es. sulfasalazina, metotrexato) con l'indicazione per almeno uno dei trattamenti di interesse.

Un gruppo di lavoro tecnico composto da professionisti con varie *expertise* (es. farmacologi, farmacisti, informatici, biostatistici, epidemiologi) è stato incaricato di coordinare le 16 regioni italiane partecipanti durante tutto il processo. Hanno aderito al progetto, esprimendo formalmente disponibilità a partecipare all'attività *core* tramite la condivisione dei loro flussi amministrativi, le seguenti regioni: Sicilia, Calabria, Campania, Marche, Abruzzo, Emilia Romagna, Marche, Lombardia, Lazio, Veneto, Puglia, Toscana, Sardegna, Friuli Venezia Giulia, Umbria e la Provincia Autonoma di Trento.

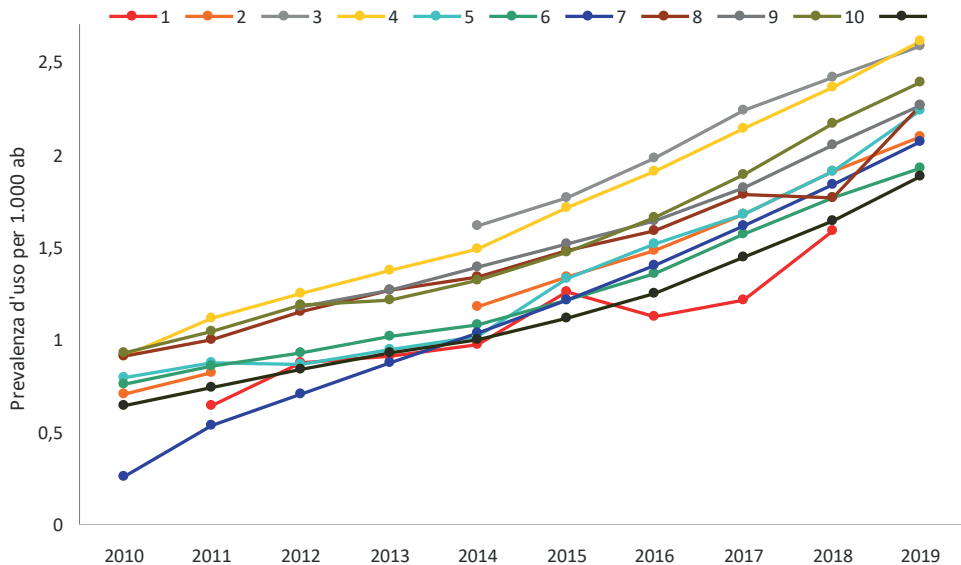
Il processo operativo è stato strutturato in varie fasi: a) sono stati condivisi con le 16 regioni partecipanti i protocolli di studio riguardanti le tre aree di interesse (gastroenterologia, dermatologia, reumatologia), insieme a due tabelle contenenti i codici specifici (AIC e ATC) di ciascun farmaco in studio, al fine di identificare gli utilizzatori di farmaci biologici in studio; b) i dati sulla coorte di utilizzatori di biologici, completamente resi anonimi, sono stati estratti localmente dai database

amministrativi di ciascuna regione partecipante allo studio; c) è stato condiviso un documento, la Procedura Operativa Standard (SOP), contenente le istruzioni per la conversione locale di tutti i dati originali in un modello di dati comune (*Common Data Model* - CDM), con struttura e formato dei dati univoci. Tra i diversi approcci per strutturare un network di diverse banche dati [4], nell'ambito del Progetto VALORE è stato infatti utilizzato quello di convertire tutti i dati loco-regionali in un CDM e, tramite l'utilizzo di una specifica ed innovativa applicazione denominata "The ShinISS" (sviluppata dall'Istituto Superiore di Sanità), guidare la trasformazione del CDM di ciascuna regione in un dataset analitico. L'output di questo processo (ovvero il set di dati) è stato poi condiviso con il centro di coordinamento tramite un client FTP, denominato Cyberduck; d) infine, sono stati sviluppati localmente dal centro di coordinamento e condivisi con le regioni le analisi preliminari e i controlli di qualità di ciascun dataset regionale caricato su Cyberduck, attraverso l'invio di report realizzati *ad hoc* per ciascuna regione, esplorando i dati sulla prevalenza di utilizzatori dei farmaci biologici in studio e stratificando per classe terapeutica, per singole molecole e per classe di età (<18 anni, >65 anni, >80 anni).

Tra gli obiettivi del progetto, si prevedono anche studi di effectiveness e sicurezza breve e lungo termine dei farmaci biologici originator e biosimilari approvati nelle tre aree di interesse. Relativamente alle analisi sull'effectiveness, dai registri clinici delle reti, verranno estratti e analizzati gli outcome clinici specifici di patologia dei pazienti che hanno iniziato il trattamento con farmaci biologici, originator e biosimilari, da almeno 6 mesi, 1 anno, e >1 anno (es. PASI 70/80/95 per psoriasi; variazioni del Disease Activity Score per artrite reumatoide e spondilite anchilosante; Harvey-Bradshaw index per morbo Crohn e Partial Mayo Score per rettocolite ulcerosa); la persistenza al trattamento a lungo termine (>1 anno) valutata tramite banche dati amministrative verrà considerata come proxy aggiuntivo di effectiveness dei farmaci in studio. Relativamente alle valutazioni sulla safety, sarà calcolata l'incidenza di reazioni avverse gravi da farmaci biologici in studio, inclusi i biosimilari, che causano ospedalizzazione, decesso oppure richiedono un trattamento farmacologico a breve termine (dopo la prima somministrazione, e nel corso del primo trimestre) ed a medio-lungo termine (dopo 3 mesi, 6 mesi, 1, 2, 3 e > 3 anni dall'inizio della terapia) tramite analisi banche dati amministrative. Vista l'emergenza sanitaria relativa alla pandemia da COVID-19, verrà valutato il rischio di ospedalizzazione e di mortalità da COVID-19 tra gli utilizzatori di farmaci convenzionali e biologici (approvati nelle tre aree in studio) con diagnosi di COVID-19 (linkage con registri regionali su COVID-19, laddove disponibili) nel periodo precedente e successivo a Febbraio 2020.

Ad oggi, su 16 regioni italiane partecipanti al progetto VALORE, 11 hanno già condiviso il dataset analitico con il centro coordinatore per le valutazioni di farmacoutilizzazione. Su una popolazione di oltre 44 milioni di assistiti in 11 regioni negli anni 2010-2019, sono stati identificati 133.870 (0,3%) utilizzatori di farmaci biologici approvati in dermatologia, gastroenterologia e reumatologia. La prevalenza di utilizzatori di farmaci biologici, aggiustata per età, variava in media da 0,7 x 1.000 abitanti nel 2010 a 2,1 x 1.000 abitanti nel 2019 (**Figura 1**). Le analisi stratificate per classe farmacologica dei farmaci biologici hanno evidenziato un maggior numero di utilizzatori di farmaci biologici per la classe degli anti-TNF alfa (N=110.968), seguita dalla classe inibitori dell'interleuchina (N=33.458) e immunosoppressori (N=15.083). Tra queste, le tre molecole più frequentemente utilizzate appartenevano alla classe degli anti-TNF alfa: adalimumab (N=55.489; 50%), etanercept (42.399; 38,2%) ed infliximab (N=22.397; 20,2%). Stratificando le analisi per classi di età, 8.393 utilizzatori di età < a 18 anni e 43.613 utilizzatori di età > 65 anni avevano ricevuto almeno una dispensazione di farmaci biologici durante gli anni di studio. Tra questi ultimi, 10.683 (24,5%) utilizzatori avevano un'età >80 anni. In attesa di ottenere i dati dalle altre cinque regioni italiane in studio, si stima di identificare un totale di 157.301 utilizzatori di farmaci biologici.

Figura 1
Prevalenza di utilizzatori (per 1.000 abitanti) dei farmaci biologici in studio, in 11 regioni italiane nel periodo 2010-2019, aggiustata per età*



* Aggiustata per le seguenti classi di età: <18 anni, 18-44 anni, 45-64 anni, ≥ 65 anni.

Con particolare riferimento al confronto tra farmaci biologici originator e biosimilari, per l'infliximab, si osservava una diminuzione della prevalenza di utilizzatori di originator dal 2015 al 2019 (da 15.4 per 100.000 abitanti nel 2015 a 4.1 per 100.000 abitanti nel 2019, in media), associata al contemporaneo aumento, negli stessi anni, della prevalenza di utilizzatori della rispettiva specialità biosimilare. Per il principio attivo etanercept originator, il trend di prevalenza di utilizzatori si manteneva pressoché costante (40 per 100.000 abitanti, in media) per la maggior parte delle regioni dal 2010 al 2016, per poi diminuire in corrispondenza dell'immissione in commercio e quindi dell'aumento degli utilizzatori del biosimilare dell'etanercept. Relativamente all'adalimumab originator, è stato osservato un trend costante negli anni, con una lieve diminuzione del dato di prevalenza nel 2019 (dal 58,8 per 100.000 abitanti nel 2018 al 46.2 per 100.000 abitanti nel 2019), dato correlato con la recente commercializzazione ed il conseguente aumento della prevalenza di utilizzatori del rispettivo biosimilare.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Le prime analisi realizzate mostrano che nel corso del progetto VALORE le banche dati amministrative, integrate con i dati provenienti dai registri clinici, laddove possibile, e con i dati provenienti da sorveglianze attive, permetteranno di valutare adeguatamente l'effectiveness e la safety anche a lungo termine dei farmaci biologici in studio e di fornire solide evidenze sul profilo beneficio-rischio di farmaci biologici originator e biosimilari. Inoltre, tramite l'interazione con le reti di specialisti che utilizzano i farmaci biologici e biosimilari e la promozione di interventi formativi, il progetto VALORE permetterà di incentivare la segnalazione spontanea di sospette ADR correlate a tali farmaci con un conseguente aumento del grado di consapevolezza da parte dei clinici in merito alla sicurezza dei farmaci biologici di riferimento e dei corrispondenti biosimilari ed un atteso miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci biologici.

Riferimenti bibliografici

1. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Disponibile al link: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf.
2. European Medicines Agency. European public assessment reports- Biosimilars. Disponibile al link: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar
3. Su CG, Lichtenstein GR. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Nov; 125 (5):1544–6.
4. Gini R, Sturkenboom MCJ, Sultana J, et al. Different Strategies to Execute Multi-Database Studies for Medicines Surveillance in Real-World Setting: A Reflection on the European Model. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug;108(2):228-235.