

Banche dati sanitarie: *Real World Evidence* e
sviluppo del farmaco

Pierluigi Russo

25 Novembre 2016



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

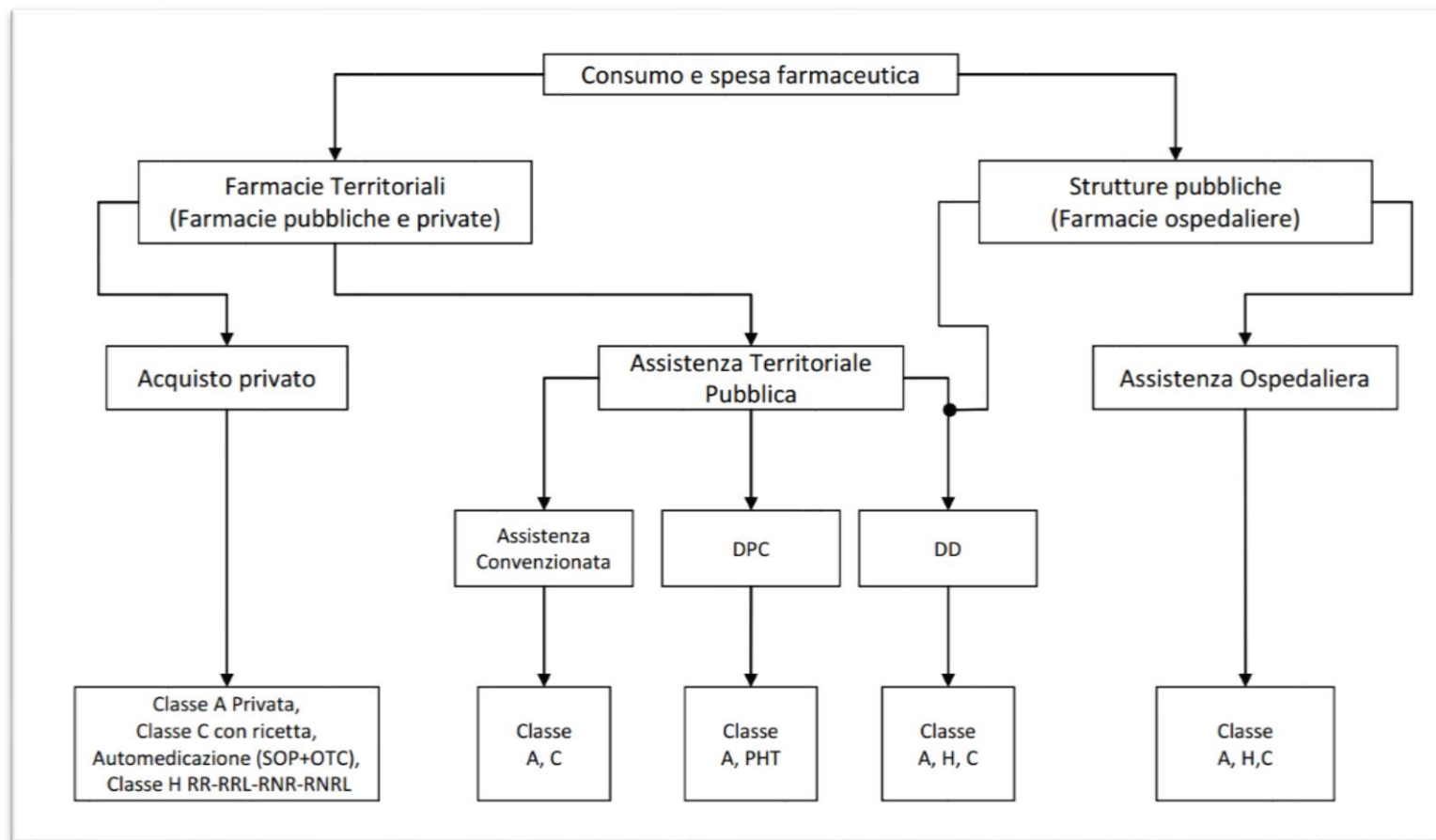
Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	X	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	X	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	☐	☐	☐ facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	X	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	X	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	X	☐	☐	☐ facoltativo

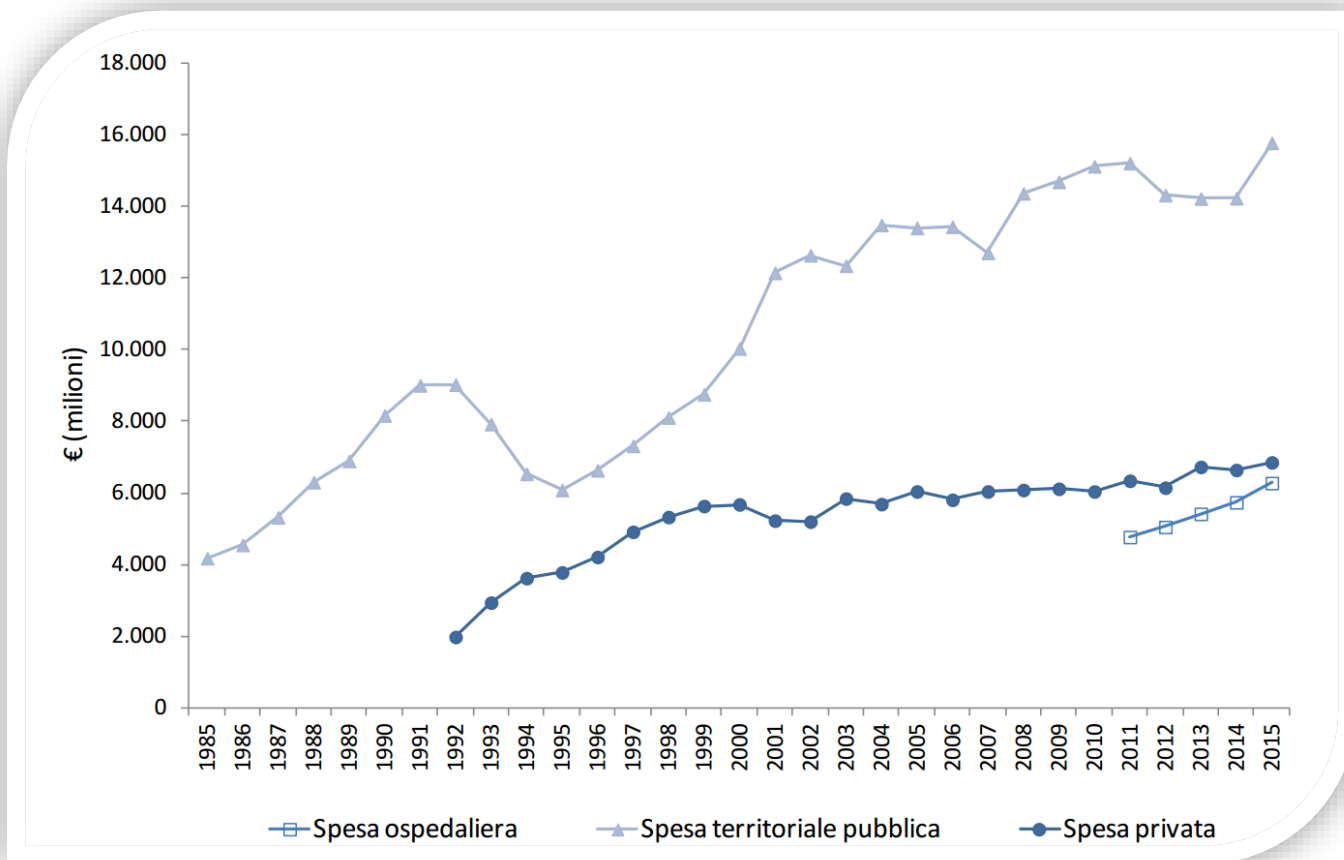
* **Pierluigi Russo**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.



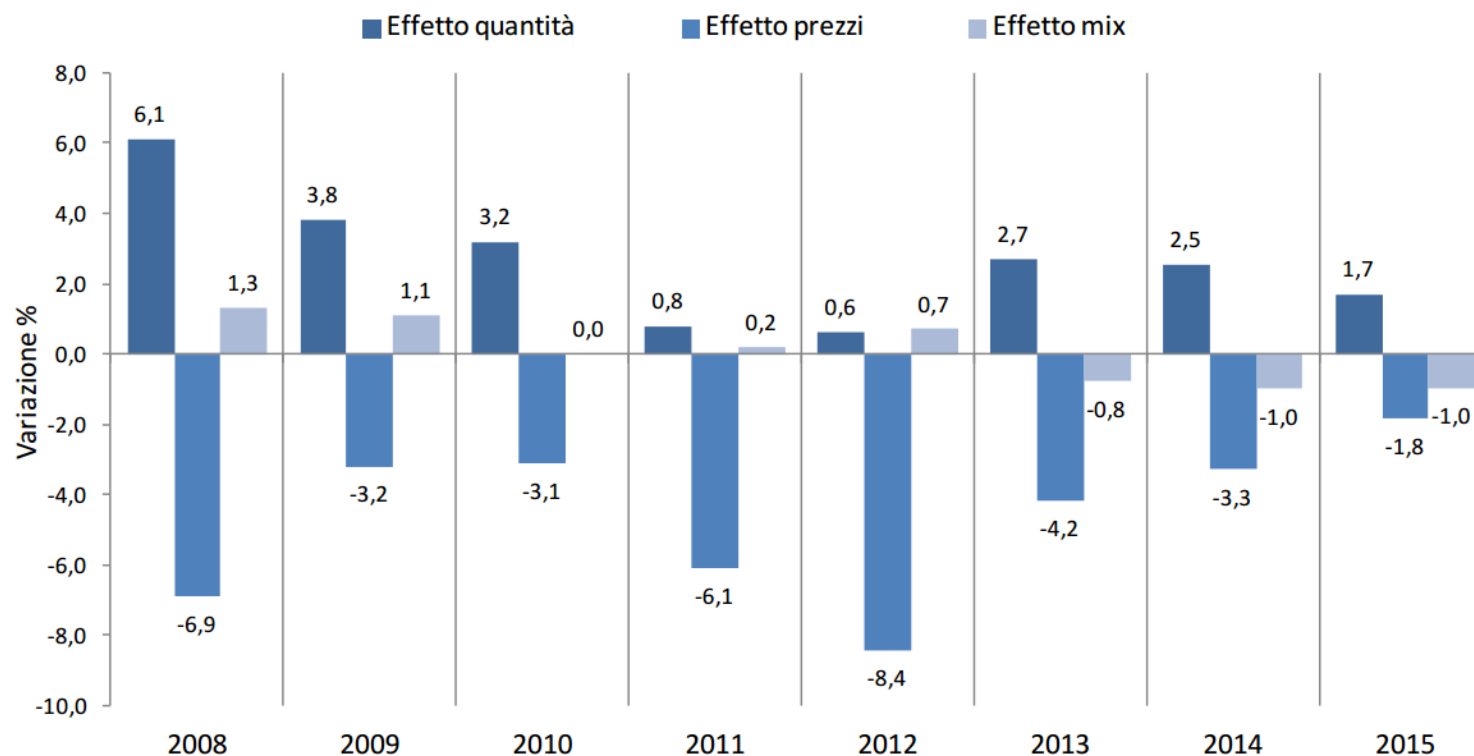
Banche dati dell'assistenza farmaceutica



Evoluzione della spesa farmaceutica in Italia



Determinanti della spesa farmaceutica



Da analisi sul consumo ad analisi dei processi

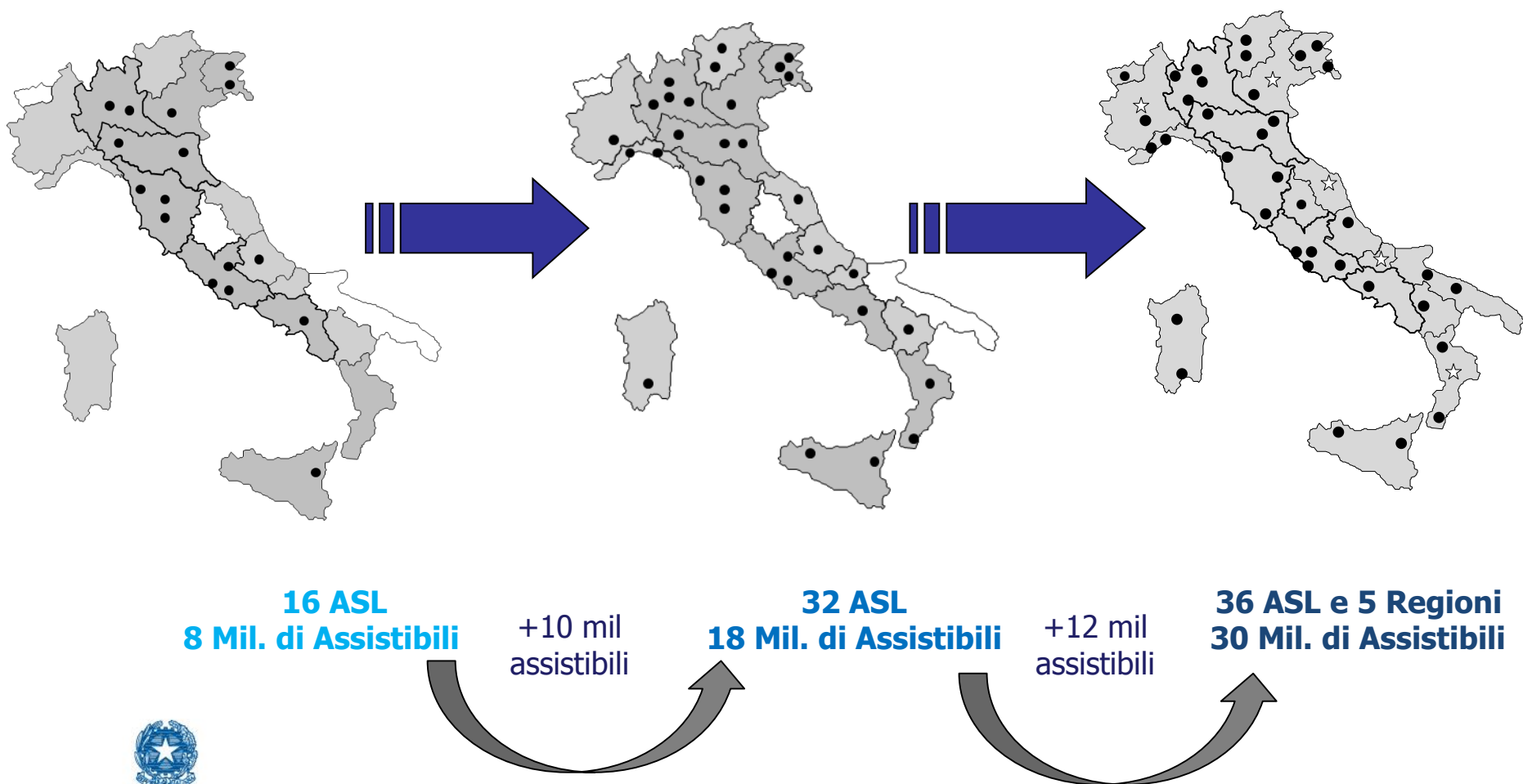


Rapporto OsMed 2012: nuovo paradigma di riferimento nel governo dell'appropriatezza

- Appropriately non più orientata esclusivamente alla promozione del medicinale a brevetto scaduto, ma all'individuazione di percorsi di uso adeguato, efficace e costo-efficace dei medicinali, in una prospettiva di tutela della salute
- Introduzione di indicatori, riproducibili su base locale, finalizzati a misurare l'uso corretto ed efficace del medicinale
- Produzione di dati utili ai fini della programmazione economica a livello Regionale (i.e. impatto economico atteso a fronte di un miglioramento dell'appropriatezza d'uso del medicinale)

Osmed Health DB

Dal 2012...al 2014



16 ASL
8 Mil. di Assistibili

+10 mil
assistibili

32 ASL
18 Mil. di Assistibili

+12 mil
assistibili

36 ASL e 5 Regioni
30 Mil. di Assistibili



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Database	Geographic area	Population covered	Population type	Historical series	Type of data
OsMed Health-DB	Italy- EU	30 million (about 49% of Italian population)	all health-assisted individuals	2009	Inpatients Pharmacy, Outpatients pharmaceutical, Hospital Discharge, Laboratory Tests Database,
Veterans Administration Dababase	US	8.76 million Veterans each year	veteran	1930*	Ddemographic; cancer information; pharmaceutical use; costs by Diagnostic Related Groups (DRGs);
Medicare	US	over 40 million	Aged 65 or older; some disabled people under 65; people of all ages with End-Stage Renal Disease.	1965*	Hospital insurance; medical insurance; prescription drug coverage.
Medicaid	US	11 million	non-elderly low-income parents; other caretaker relatives, pregnant women; other non-disabled adults	1965*	Hospital insurance; medical insurance; prescription drug coverage.
Kaiser Permanente	US	10 million	variety of age and sex distribution among different regions	1945	Demographic; cancer information; pharmaceutical use;
CPRD	UK-EU	over 5 million active patient records (and over 13 million overall)	all people who are eligible for health care in UK	Unknown (launched in 2012)	Prescribed Primary Care drugs; Administered Hospital drugs; Laboratory data; Consultations; GP and hospital coded disease data; Disease Registers; Cancer Registers.



Database	Geographic area	Population covered	Population type	Historical series	Type of data
Health System Data in Finland	Finland-EU	over 5 million	all health-assisted individuals	1964*	Administrative flows
H-CUP (Healthcare Cost and Utilization Project)	US	-KID: discharges from 4,179 hosp.; -NEDS: discharges from 950 hosp.; -SID more than 97% of U.S. community hospital discharges;	all payers (Medicare, Medicaid, private insurance, and the uninsured).	1988*	Kids' Inpatient Database (KID); Nationwide Emergency Department Sample (NEDS); State Inpatient Databases (SID); State Ambulatory Surgery and Services Databases (SASD); State Emergency Department Databases (SEDD);
Manitoba Centre for Health policy	Canadian	just over 4,000 beds in 71 hospitals.	Adult clients (18 years and older)	2000*	Collection of administrative, registry, survey, and other data primarily.
Odense pharmacoepidemiological database	Entire region of South Denmark and Zealand	2 million	all health-assisted individuals	2007	Administrative flows
CIHI (Canadian Institute for Health information)	Canadian	Unknown	all health-assisted individuals	1994*	National Ambulatory Care Reporting System; CIHI Discharge Abstract Database; Ontario Drug Benefit Plan; Ontario Health Insurance Plan; Ontario Registered Persons Database.



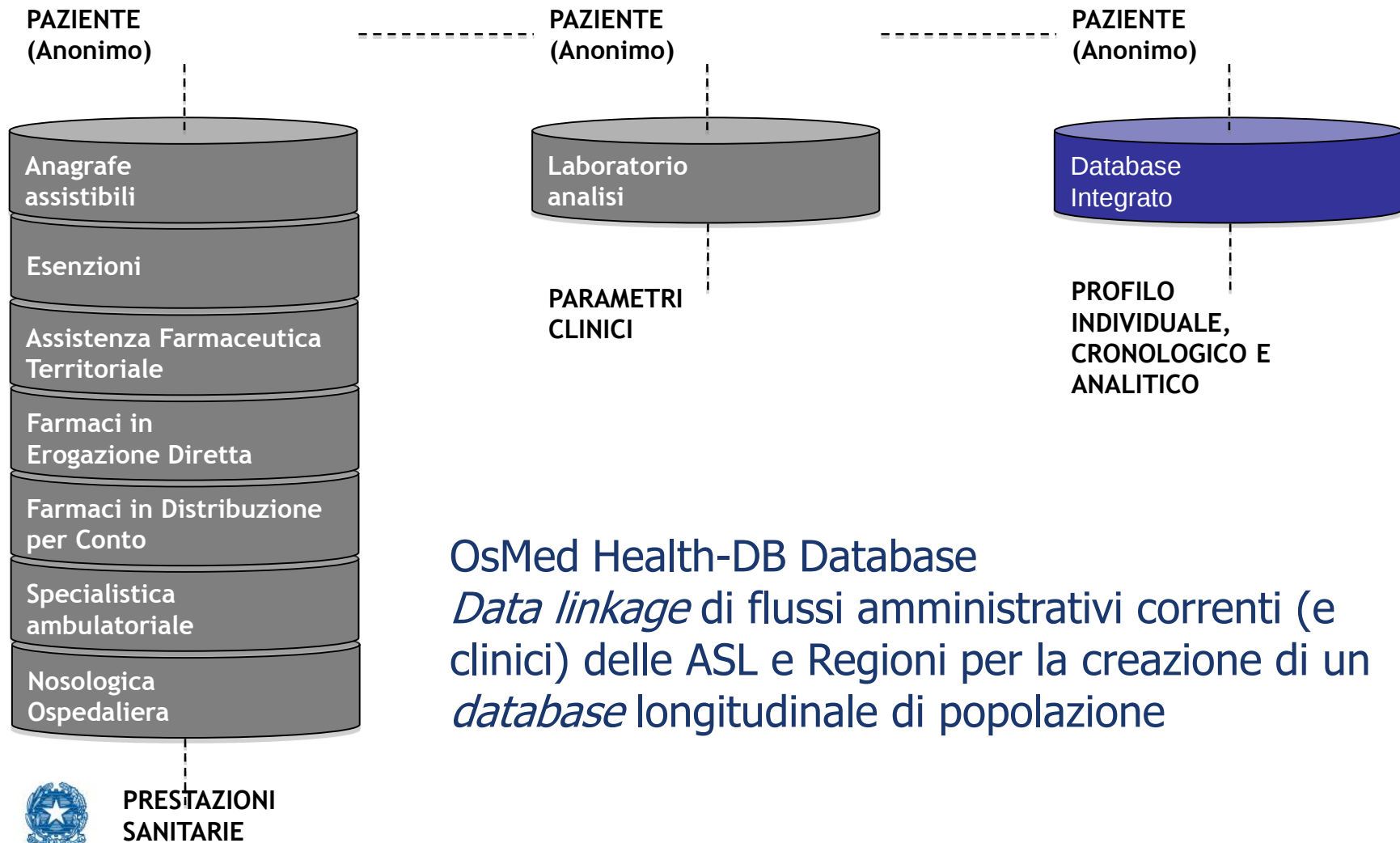
Le Aziende Sanitarie e le Regioni partecipanti al Rapporto OsMed 2015 nel progetto Health-DB



2015: 40 ASL e 8 Regioni
38,7 milioni di assistibili
(63,8% della popolazione italiana)

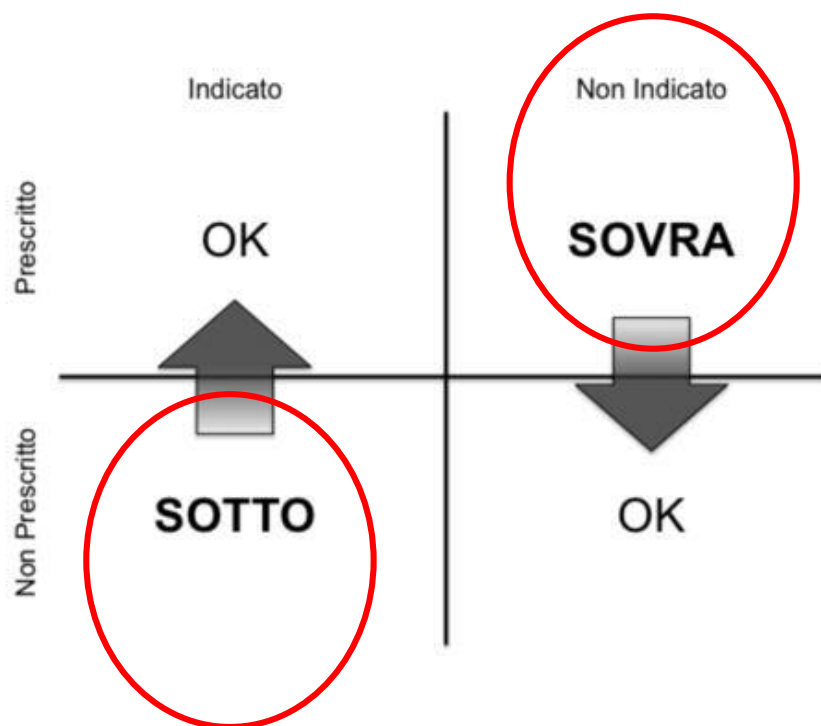
2014: 30 milioni di assistibili
(50% della popolazione italiana)





OsMed Health-DB Database
Data linkage di flussi amministrativi correnti (e clinici) delle ASL e Regioni per la creazione di un *database* longitudinale di popolazione

Rapporto OsMed 2012: modificazione del paradigma di riferimento nel governo dell'appropriatezza



Long-term Persistence in Use of Statin Therapy in Elderly Patients

Joshua S. Benner, PharmD, ScD

Robert J. Glynn, PhD, ScD

Helen Mogun, MS

Peter J. Neumann, ScD

Milton C. Weinstein, PhD

Jerry Avorn, MD

CARDIOVASCULAR DISEASE accounts for 950 000 deaths annually in the United States, including 400 000 deaths from coronary heart disease (CHD).¹ Eighty-five percent of those who die of CHD and 72% of those who experience a stroke each year are 65 years of age and older.² Since 1994, 6 large clinical trials have shown that 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins) significantly reduce the incidence of CHD-related morbidity and mortality and strokes in patients undergoing treatment for an average of 5 years.³⁻⁹ Analyses suggest that the benefits of statin treatment in patients 65 years of age and older are quite similar to those seen in younger patients.⁷⁻¹⁰ The recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III recommendations expanded the treatment-eligible elderly population from 4.2 million to 9.7 million individuals¹¹ and emphasized that adherence to lipid-lowering therapy is critical to achieving the full population effectiveness of primary and secondary prevention.¹² Although the rate of statin use among the elderly has risen in recent years,¹³ a substantial treatment gap remains. Elderly patients fail to receive indicated lipid-lowering medications as often as

Context. Knowledge of long-term persistence with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor (statin) therapy is limited because previous studies have observed patients for short periods of time, in closely monitored clinical trials, or in other unrepresentative settings.

Objective. To describe the patterns and predictors of long-term persistence with statin therapy in an elderly US population.

Design, Setting, and Patients. Retrospective cohort study including 34 501 enrollees in the New Jersey Medicaid and Pharmaceutical Assistance to the Aged and Disabled programs who were 65 years of age and older, initiated statin treatment between 1990 and 1998, and who were followed up until death, disenrollment, or December 31, 1999.

Main Outcome Measures. Proportion of days covered (PDC) by a statin in each quarter during the first year of therapy and every 6 months thereafter; predictors of suboptimal persistence during each interval (PDC <80%) were identified using generalized linear models for repeated measures.

Results. The mean PDC was 79% in the first 3 months of treatment, 56% in the second quarter, and 42% after 120 months. Only 1 patient in 4 maintained a PDC of at least 80% after 5 years. The proportion of patients with a PDC less than 80% increased in a log-linear manner, comprising 40%, 61%, and 68% of the cohort after 3, 12, and 120 months, respectively. Independent predictors of poor long-term persistence included nonwhite race, lower income, older age, less cardiovascular morbidity at initiation of therapy, depression, dementia, and occurrence of coronary heart disease events after starting treatment. Patients who initiated therapy between 1990-1998 were 21% to 25% more likely to have a PDC of at least 80% than those who started in 1990.

Conclusions. Persistence with statin therapy in older patients declines substantially over time, with the greatest drop occurring in the first 6 months of treatment. Despite slightly better persistence among patients who began treatment in recent years, long-term use remains low. Interventions are needed early in treatment and among high-risk groups, including those who experience coronary heart disease events after initiating treatment.

JAMA. 2002;288:455-461.

www.jama.com

80% of the time,^{14,15} and even fewer achieve serum cholesterol goals.¹⁶ This may be because physicians fail to prescribe lipid-lowering medications, patients fail to obtain and consume them, or both. Little is known about long-term persistence with statin therapy among older patients in routine care set-

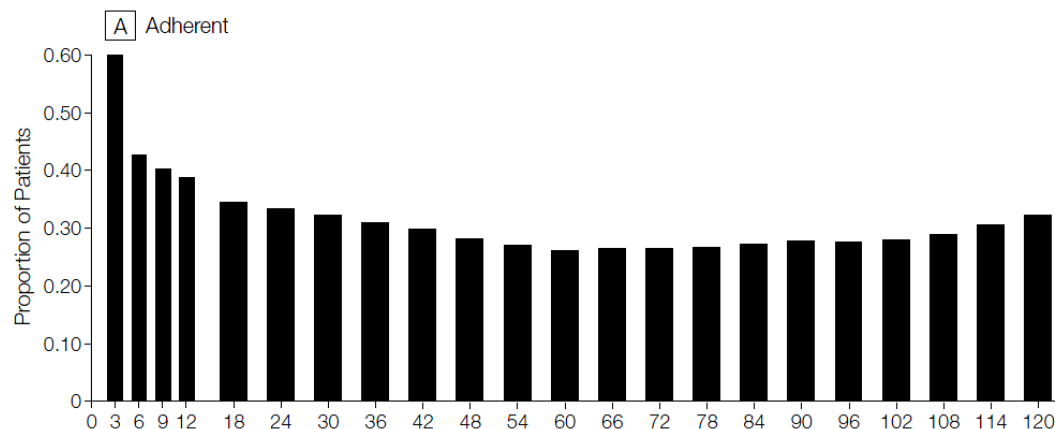
tings because previous studies have preferentially enrolled younger patients,^{17,18} followed them for short periods of time,^{17,19-21} or informed subjects that their medication use was being monitored,^{17,18,22} reducing the generalizability of the observed data. Previous studies are also of limited use to cli-

Author Affiliations: Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School (Drs Benner, Glynn, and Avorn, and Ms Mogun), and Center for Risk Analysis, Harvard School of Public Health (Drs Benner, Neumann, and Weinstein), Boston, Mass; Dr Benner is currently Director of Health Economics with Genzyme Research, Inc, Alexandria, Va. **Financial Disclosures:** Drs Avorn, Glynn, and Benner and Ms Mogun have received research grant support from Bristol-Myers Squibb, Inc. Dr Benner has received speaker's honoraria from Pfizer, Inc. **Corresponding Author and Reprints:** Joshua S. Benner, PharmD, ScD, Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacoeconomics, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 221 Longwood Ave, Suite 341, Boston, MA 02115 (e-mail: jbenner@post.harvard.edu).

See also pp 462 and 495.

©2002 American Medical Association. All rights reserved.

(Reprinted) JAMA, July 24/31, 2002—Vol 288, No. 4 455



34.501 pazienti analizzati



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

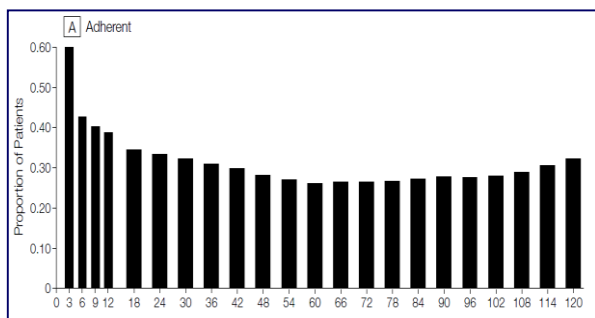
Analisi dell'aderenza alle statine nel Rapporto OsMed 2015 (popolazione arruolata)

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
TOTALE	2.550.040	11,5	3,2	2.469.987	11,2	4,1	2.373.677	10,9	/
Area geografica									
Nord	1.302.398	10,8	3,7	1.256.138	10,4	2,6	1.224.032	10,3	/
Centro	402.997	12,4	4,2	386.848	11,9	6,8	362.257	11,3	/
Sud	844.645	12,5	2,1	827.001	12,3	5,0	787.388	11,9	/
Genere									
Maschio	1.251.999	11,7	3,7	1.207.045	11,2	4,1	1.159.582	11,0	/
Femmina	1.298.041	11,4	2,8	1.262.942	11,1	4,0	1.214.095	10,9	/
Classi di età§									
≤45	63.607	0,7	-5,2	67.105	0,7	-1,2	67.934	0,7	/
46-65	785.055	10,6	-0,3	787.053	10,6	0,5	782.909	10,8	/
66-75	857.354	30,7	2,3	838.441	30,0	3,5	809.819	29,6	/
>75	844.024	31,8	8,6	777.388	29,3	9,0	713.015	27,4	/
Età media	69.6 ± 11.3			69.2 ± 11.3			68.9 ± 11.3		

N=trattati con statine di età ≥ 18 anni.

*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.





	2015 N = 2.420.164		2014 N = 2.328.163		2013 N = 2.215.947	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	45,8	0,8	45,5	4,3	43,6	/
Area geografica						
Nord	48,9	1,9	48,0	1,4	47,3	/
Centro	39,5	7,1	36,8	-8,8	40,4	/
Sud	43,7	-2,9	45,0	14,9	39,2	/
Genere						
Maschio	49,1	1,0	48,6	3,3	47,0	/
Femmina	42,6	0,4	42,5	5,3	40,3	/
Classi di età						
≤45	28,1	-1,3	28,4	4,9	27,1	/
46-65	43,0	-0,5	43,2	3,7	41,7	/
66-75	49,0	1,1	48,5	4,1	46,6	/
>75	46,7	1,3	46,1	4,5	44,1	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	24,5	-5,1	25,8	2,2	25,2	/
Già in trattamento	50,3	0,8	49,9	3,8	48,1	/
Comorbidità						
Senza pregresso evento CV o diabete	44,1	0,6	43,8	4,2	42,1	/
Con pregresso evento CV o diabete	51,5	1,1	50,9	4,5	48,7	/
TOTALE senza occasionali*	49,7	0,7	49,3	3,3	47,7	/

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL. Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

L'aderenza al trattamento con statine è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con statine di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

*Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.



Dalla RWE alla Governance

Tabella 4.9.1. Distribuzione dei pazienti in trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica per caratteristiche demografiche.

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
TOTALE	3.490.114	21,1	-3,6	3.621.002	21,9	3,9	3.485.503	21,5	/
Area geografica									
Nord	1.666.878	17,9	0,3	1.661.256	17,8	0,9	1.646.032	18,0	/
Centro	112.247	23,7	13,9	98.537	20,8	20,0	82.096	17,7	/
Sud	1.710.989	25,4	-8,1	1.861.209	27,6	5,9	1.757.375	26,5	/
Genere									
Maschio	1.505.265	18,7	-3,0	1.551.621	19,3	4,2	1.489.622	18,9	/
Femmina	1.984.849	23,4	-4,1	2.069.381	24,4	3,7	1.995.881	23,9	/
Classi di età									
≤45	479.456	6,9	-17,1	578.402	8,4	1,3	571.024	8,4	/
46-65	1.117.116	20,1	-7,4	1.205.823	21,7	2,7	1.174.377	21,6	/
66-75	846.505	40,6	-0,9	854.124	40,9	4,2	819.364	40,0	/
>75	1.047.037	52,8	6,6	982.653	49,6	6,7	920.738	47,3	/
Età media	64.9 ± 16.4			63.5 ± 16.7			63.2 ± 16.6		

Per la prima volta
si riduce la
prevalenza
d'utilizzo degli
inibitori di pompa
(-3,6 rispetto al
2014)



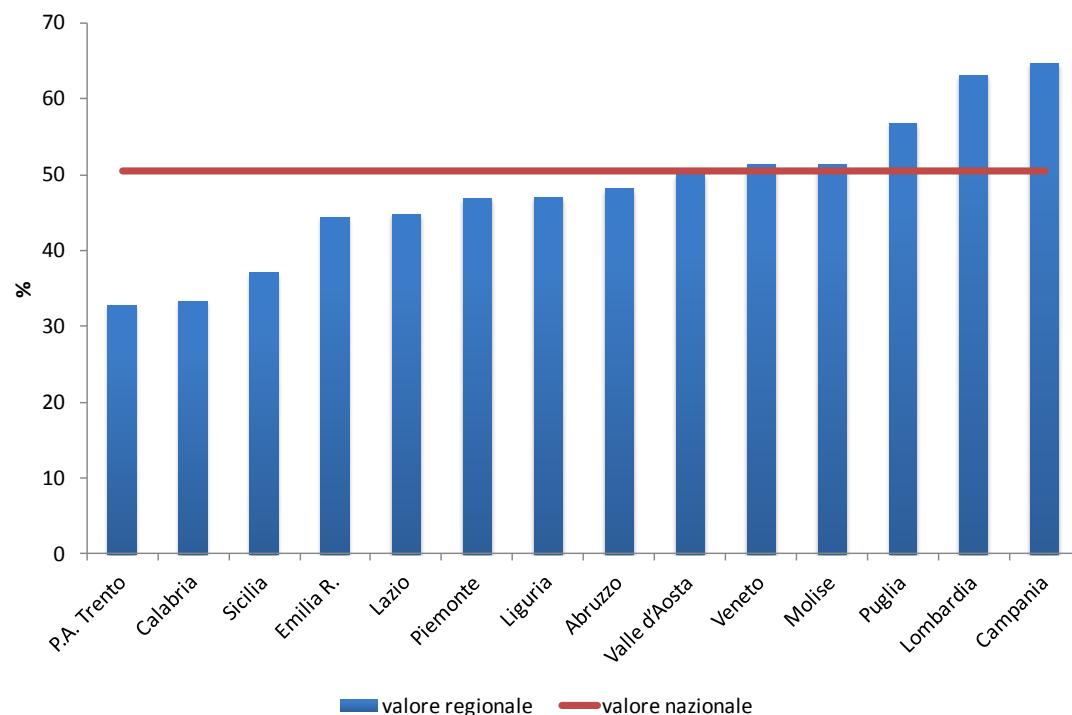
Farmaci nel trattamento dell'ulcera e dell'esofagite (II)

Tabella 4.9.2. Numero di pazienti in trattamento con inibitori di pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica [denominatore].

	2015 N = 3.621.002		2014 N = 3.485.503		2013 N = 3.338.010	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	50,4	4,3	48,3	-6,8	51,8	/
Area geografica						
Nord	52,0	-0,7	52,3	4,3	50,2	/
Centro	44,8	61,4	27,8	-6,7	29,8	/
Sud	49,3	8,3	45,5	-16,6	54,5	/
Genere						
Maschio	50,9	4,4	48,8	-7,2	52,5	/
Femmina	50,0	4,3	48,0	-6,6	51,3	/
Classi di età						
≤45	73,1	4,7	69,8	-7,2	75,2	/
46-65	61,1	4,9	58,2	-6,9	62,5	/
66-75	39,3	5,1	37,4	-5,1	39,4	/
>75	33,5	4,8	32,0	-3,8	33,3	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	72,6	4,8	69,3	-3,7	71,9	/
Già in trattamento	38,0	6,0	35,9	-8,7	39,3	/
Trattamento inferiore alle 4 settimane	34,3	7,7	31,8	-8,3	34,7	/
Pregresso ricovero						
Senza pregresso ricovero	51,7	3,6	49,9	-6,8	53,5	/
Con pregresso ricovero	42,9	8,6	39,5	-7,8	42,9	/



Farmaci nel trattamento dell'ulcera e dell'esofagite: VALORE REGIONALE



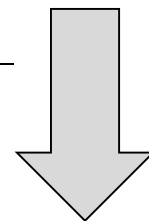
Il valore regionale non è riportato nei casi in cui i dati non sono risultati interamente disponibili oppure la numerosità degli assistibili relativi all'indicatore è risultata non sufficientemente ampia.



Impatto economico

Tabella 4.9.3. Elasticità della spesa farmaceutica per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite

Indicatori per i farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite	Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite [§] per una variazione dell'1% dell'indicatore°
Percentuale di pazienti in trattamento con inibitori della pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48	-0,63%	€ -5.774.166





European Heart Journal

Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database

Table 4 Results of the Cox proportional hazard multiple regression analysis in the whole study population including hospitalization episodes with a primary or secondary HF diagnosis

Variable	Before propensity matching		After propensity matching	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Glucose-lowering medications				
Sulphonylureas (reference)	1.000		1.000	
Glitazones	0.926 (0.807–1.063)	0.277	0.777 (0.635–0.950)	0.014
DPP-4 inhibitors	0.751 (0.630–0.895)	0.001	0.642 (0.510–0.808)	<0.001

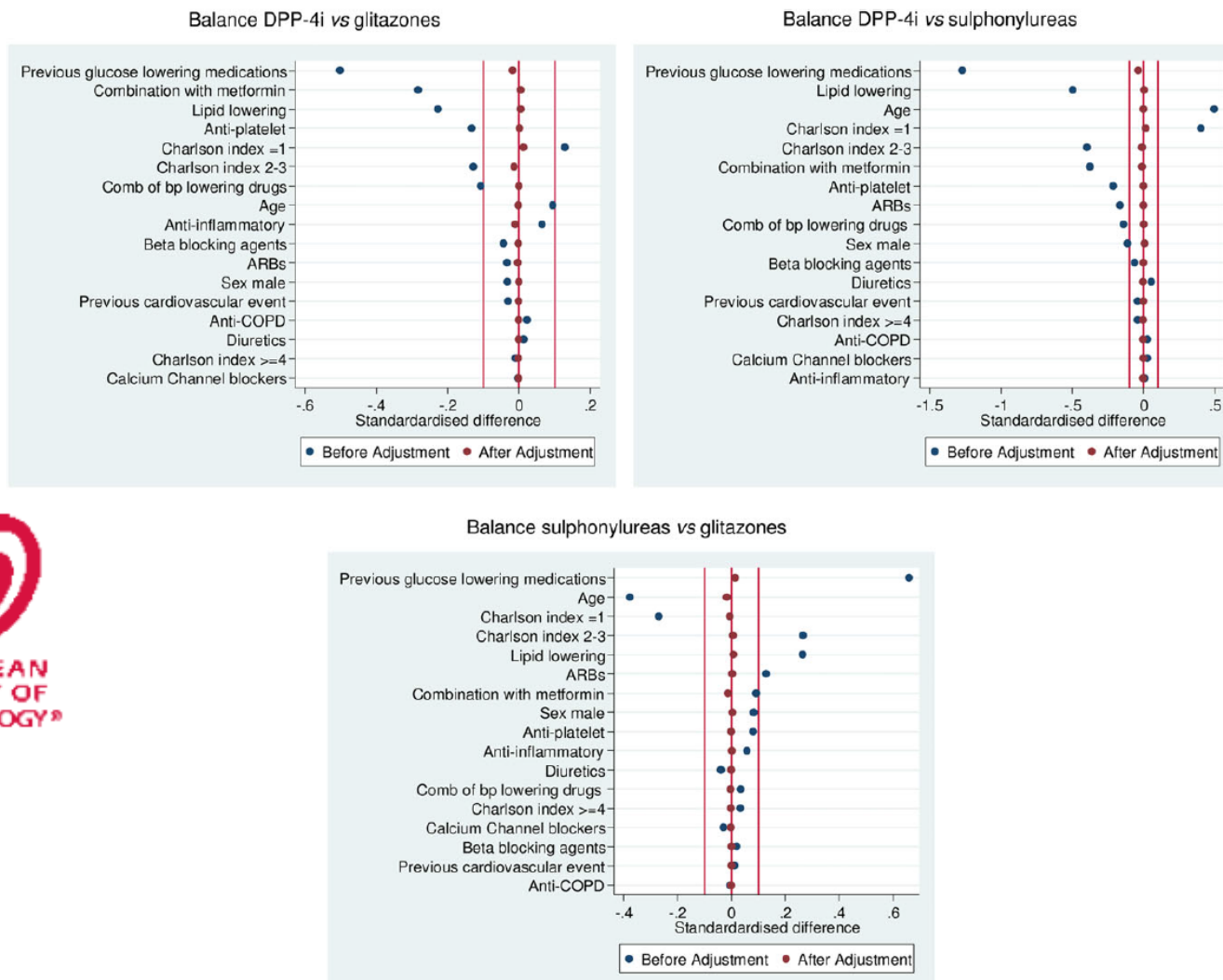
Conclusion

In a very large observational study, the use of sulphonylureas was associated with a lower risk of hospitalization for heart failure compared to DPP-4 inhibitors.

Valutazione *post-marketing* sulla sicurezza d'uso dei farmaci



Figure 1 Balance of confounders after stratifying into deciles in the propensity matching procedure. The standardized differences are shown in Love plots.



Registri di monitoraggio AIFA

Anno 2015



- 127 registri attivi
- 86 medicinali monitorati
- 50 medicinali in campo emato-oncologico monitorati attraverso 78 Registri
- Più di 55 indicazioni terapeutiche monitorate

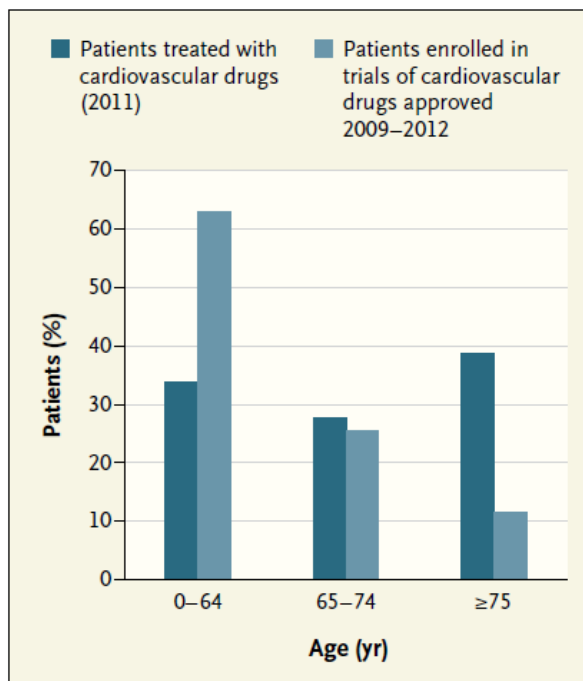
I dati raccolti sono proprietà di AIFA

I costi di manutenzione del sistema
sono a carico delle aziende
farmaceutiche interessate

Update Febbraio 2016

Drug Policy for an Aging Population — The European Medicines Agency's Geriatric Medicines Strategy

Francesca Cerreta, Pharm.D., Hans-Georg Eichler, M.D., and Guido Rasi, M.D.



The Example of Cardiovascular Drugs: Percentages of All Patients in a Given Age Group Treated with Cardiovascular Drugs (Italy) versus Percentages in Each Age Group Included in Cardiovascular Drug Trials (Globally).



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Patients who are 75 years are the fastest-growing demographic group but are largely underrepresented in clinical trials given their disproportionately high actual use of drugs. This imbalance will make *it increasingly difficult and potentially inappropriate to extrapolate data to these patients.*

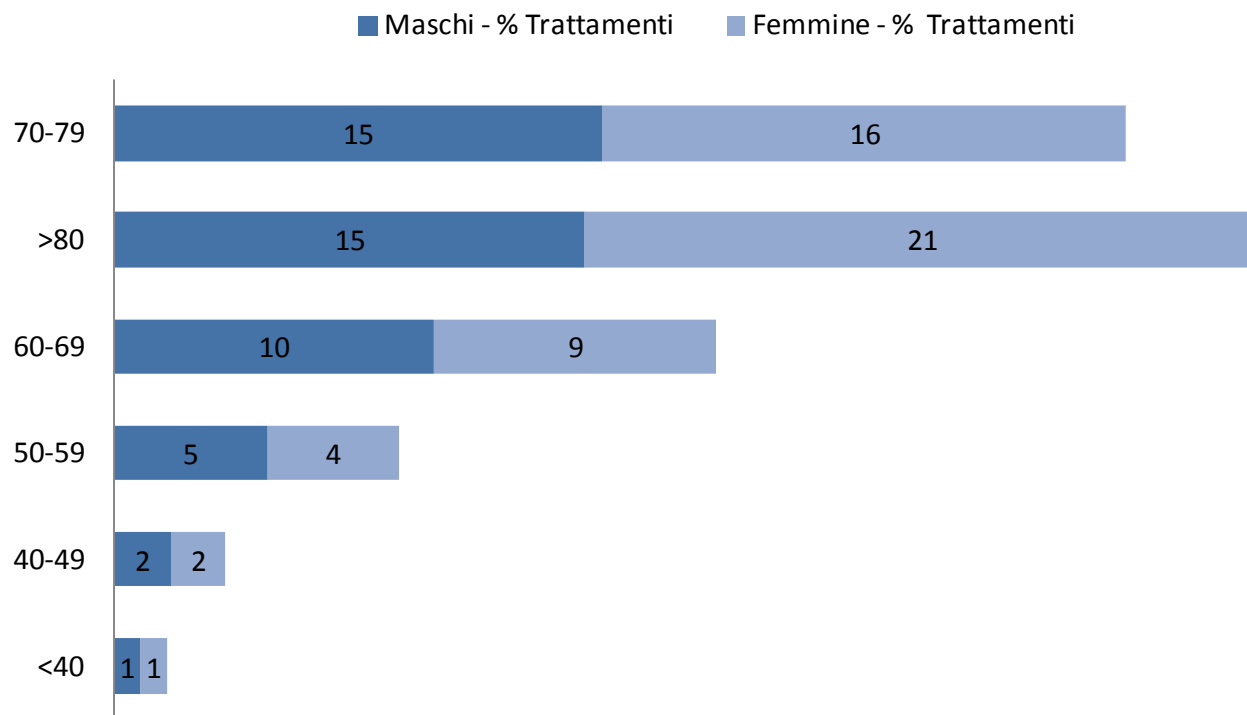
N ENGL J, Novembre 2012



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

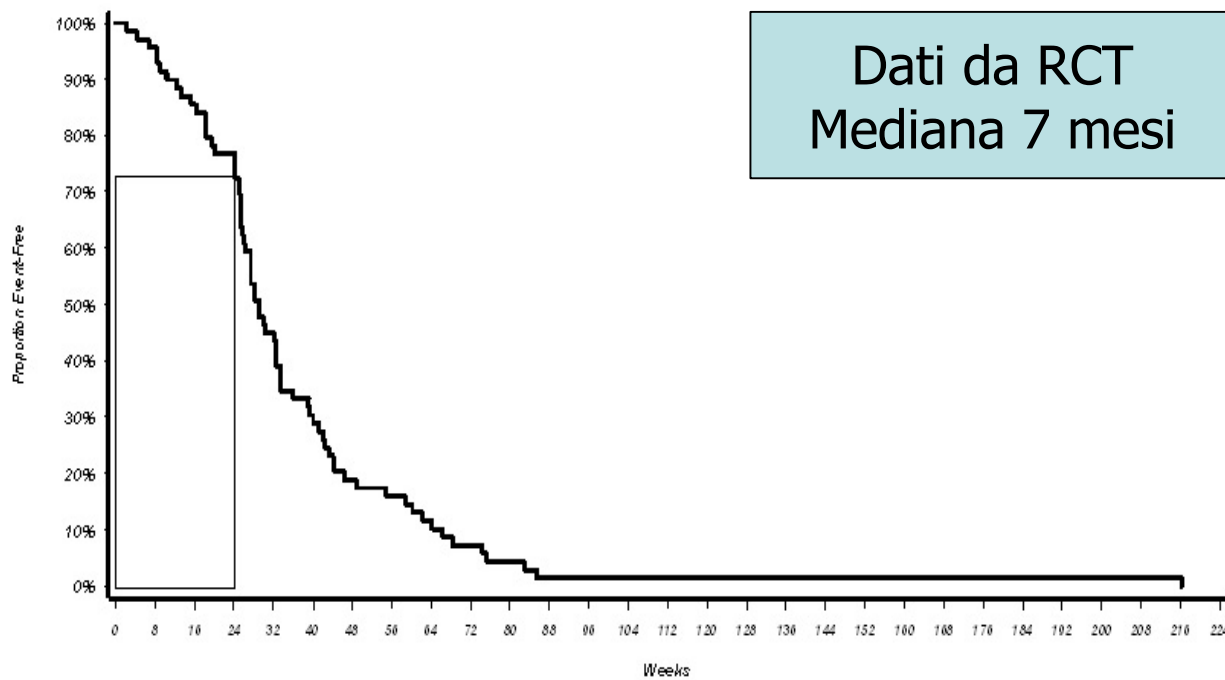
Distribuzione percentuale dei trattamenti in base all'età e genere



Case study

Rivalutazione e rinegoziazione

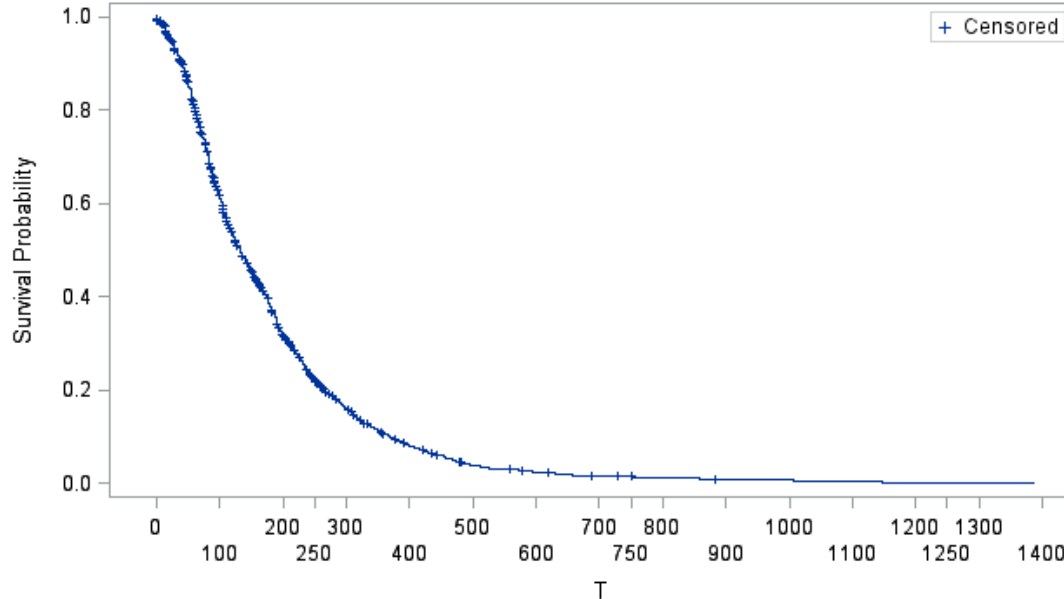
Drug X



Case study

Real-world data dai registri AIFA

Tempo mediano al fallimento (tossicità, progressione, morte): 6 mesi



Percent	Point Estimate	Quartile Estimates	
		95% Confidence Interval	
		[Lower	Upper)
75	234	226	245
50	132	124	140
25	71	69	77

PbR 6 months:
23,21%

A rischio 1952 1129 559 261 124 57 34 18 13 10 7 3 1 1 0

Risultati dal trial clinico vs RW DATA

	Drug X	
Studio	Studio pivotal	RW DATA
Mediana TTOT	7 mesi	6 mesi
Numero mediano di cicli di trattamento	14	12
Costo del trattamento	€ 1.528,80 X 14	€ 1.528,80 X 12
	€ 21.403	€ 18.346
Tipo di MEA	PbR (T=6 mesi)	PbR (T=6 mesi)
Impatto economico atteso del MEA (come % del costo del trattamento)	11.03%	23.21%
Costo del trattamento (al netto dell'impatto del MEA)	€19.042	€ 14.088



Grazie per l'attenzione

CONTATTI

Telefono: 06-5978.4583

E-mail: p.russo@aifa.gov.it

Web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA