

Impiego di dati *real world* nella gestione integrata delle malattie reumatiche

Patrizia Berto¹, Silvano Adami², Costantino Botsios³, Valentina Fantelli⁴, Anna Maria Grion⁵, Francesca Ometto⁶, Leonardo Punzi³, Chiara Roni⁴, Giovanna Scroccaro⁴

¹PBE consulting LA-SER Italia, Milano - Italy

²U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera, Università di Verona, Verona - Italy

³U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera, Università di Padova, Padova - Italy

⁴Area Sanità e Sociale, Settore Farmaceutico, Protesica, Dispositivi Medici, Regione Veneto, Venezia - Italy

⁵Dipartimento Interaziendale Politiche del Farmaco, Padova - Italy

⁶Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova, Padova - Italy

Real world data use and applications in the integrated management of rheumatic disease

Use of real world data is spreading at increasing pace in response to the growing need of ensuring effectiveness and appropriateness in the delivery of health and medical care.

Data from clinical trials are essential to define efficacy and safety of medical therapies in experimental conditions, while real world data assume greater relevance when one considers the differences between study populations of clinical trials and people who take the same drug in real life conditions, and the changes that happen over time with the acquisition of new evidence on drugs and treatments.

Rheumatoid arthritis is a chronic disease with significant social (direct and indirect) costs that today can be medically managed ensuring both effectiveness and appropriateness. Real world data can contribute significantly to the efficient management of this disease as demonstrated by outstanding examples from Italian registries and databases.

Keywords: Real world data, Rheumatoid arthritis, TNF-inhibitor

Introduzione su Real World Data: definizioni e impiego in alcuni Paesi

Secondo la *Real-World Data Task Force* dell'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR): "... i dati di Real World (RW) sono dati impiegati nel processo decisionale non raccolti da trial clinici randomizzati convenzionali" (1). Sempre secondo la *Task Force*, tali dati sono "essenziali per prendere decisioni consapevoli di copertura e rimborso", ovvero di accesso al mercato e alle cure.

È interessante a questo proposito notare che nell'*Index Medicus* della *National Library of Medicine*, la ricerca dell'espressione "Real World" produce come risultato "Pragmatic Clinical Trials as Topic" e "Real World Clinical Trials" come sottoinsieme, risultato non del tutto allineato alla posizione della *Task Force* (2), a dimostrare che una precisa tassonomia

dell'allocuzione anglosassone "Real World" (RW) non è ancora del tutto condivisa.

Peraltro la stessa *Task Force* chiarisce che i *trials* clinici randomizzati (*randomized clinical trial*, RCT) rimangono il fondamento sostanziale di tutte le decisioni iniziali di prezzo e rimborso, rilevando d'altra parte che l'evidenza di efficacia che si misura in un particolare gruppo o sottogruppo è tipicamente insufficiente a proiettare l'entità dell'impatto, in termini di efficacia, sulla popolazione che sarà effettivamente esposta al nuovo farmaco.

I dati RW possono provenire da varie fonti, cioè possono essere raccolti: come supplemento ai tradizionali RCT; da ampi *trials* pragmatici; da registri; da database amministrativi; da *surveys* sanitarie; da record sanitari elettronici o schede di raccolta dati sanitari. Ciascuna di queste potenziali fonti di dati RW presenta ovviamente vantaggi e svantaggi; di fatto, in molti casi il processo di decisione si basa su dati provenienti da un insieme di fonti diverse. Ad esempio, nella valutazione sull'inserimento di una nuova terapia farmacologica in un Prontuario Regionale, è universalmente condiviso che i dati di efficacia provengano da RCT, mentre il calcolo dei costi e della sostituzione del nuovo farmaco sull'esistente, potrà basarsi sul prezzo approvato nel Paese (nel caso dell'Italia, dall'AIFA) ma anche su analisi regionali dei consumi di altri farmaci della stessa categoria terapeutica che, a loro volta, saranno molto probabilmente ricavati da database amministrativi o *chart reviews*. Similmente, l'inserimento di una nuova terapia nel

Accepted: November 3, 2015

Published online: November 19, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Patrizia Berto
LA-SER Italia
Corso di Porta Nuova 34
20121 Milano, Italy
pberto@la-ser.com



percorso clinico dei pazienti affetti da una certa patologia non potrà non tenere in considerazione il percorso “attuale” dei pazienti che, nello specifico, dovrà essere rilevato con metodi diversi dal RCT o dalla metanalisi, ma si baserà, appunto, su dati di RW per rappresentare al meglio la realtà decisionale e di erogazione del processo di cura.

Sempre più spesso i dati di RW contribuiscono non tanto e non solo alla prima presa di decisione (al momento dell'immissione in commercio), ma accompagnano il prodotto lungo tutto il suo ciclo di vita. In particolare vogliamo qui citare l'esempio del cosiddetto “*coverage with evidence development*” (rimborso condizionato allo sviluppo delle evidenze) (3), che viene applicato da molte Autorità regolatorie. Ad esempio il *College voor zorgverzekeringen* (CVZ) dei Paesi Bassi ha introdotto nel 2013, per i farmaci che producono un beneficio terapeutico aggiuntivo e costi aggiuntivi pari ad almeno €2,5M, l'obbligo di ripresentare, al termine di un periodo di 4 anni, informazioni utili a confermare o modificare l'iniziale decisione di rimborso, sulla base di dati raccolti su una specifica coorte di pazienti (4). Molti altri esempi analoghi possono essere citati per altri Paesi europei tra cui la Svezia (5), la Francia e il Regno Unito (6). Certamente non ultima tra questi è l'Italia, per cui ricordiamo l'ormai quinquennale istituzione dei Registri AIFA di monitoraggio (applicati a un totale di 162 prodotti, molti oncologici), legati agli accordi di *pay-for-performance* (o *payment-by-results*), che di fatto si basano su una verifica di RW dopo un periodo pre-determinato di trattamento, a validare l'efficacia della nuova terapia in condizioni di *real-life* (7, 8). Non molte sono purtroppo le pubblicazioni basate sui Registri AIFA, ma ad esempio uno studio recente su 75.283 pazienti dal Registro AIFA Incretine ha mostrato che “la decisione di limitare il rimborso delle terapie a base di incretine agli specialisti diabetologi nell'ambito di un ben definito sistema di monitoraggio, può avere favorito un'accurata selezione dei pazienti anche in ambito di comunità, limitando le reazioni avverse” e che quando utilizzati in modo appropriato questi farmaci producono esiti (di *real-life*) in linea con i risultati dei *pivotal trials* (9).

Rilevanza dei dati RW nelle patologie reumatiche

L'artrite reumatoide (AR) rappresenta uno dei tipi più comuni di patologia infiammatoria cronica, a eziopatogenesi autoimmune, con una prevalenza dello 0,5-1,0% nelle popolazioni dei Paesi occidentali (10). L'AR si associa a infiammazione e distruzione delle articolazioni, con gravi ripercussioni in termini di qualità della vita correlata alla salute (*health-related quality of life*, HRQoL), limitazioni funzionali e inabilità al lavoro.

I farmaci biologici, e in particolare gli inibitori del *tumor necrosis factor* (TNFi) [infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab e golimumab] e dell'interleuchina (IL)-1 (anakinra), rappresentano un'importante opzione per il trattamento dell'AR, avendo una notevole capacità di ridurre i sintomi e i segni della malattia, nonché di arrestare la progressione del danno strutturale (11).

L'impiego dei TNFi, dopo fallimento di una terapia con metotrexato (MTX) da solo o in combinazione con altri cDMARD (*disease-modifying antirheumatic drugs* convenzionali), è ormai consolidato nella pratica clinica e ratificato dalle raccomandazioni EULAR (*European League Against Rheumatism*) (12, 13).

L'ampia esperienza d'uso e l'impiego di dati da studi osservazionali, come già da *trials* interventistici, delineano una tendenza che va attualmente affermandosi, di aggiustamento delle dosi dei biologici nel trattamento dell'AR in funzione delle esigenze del singolo paziente, in taluni casi come aumento della dose (14), ma pure come *tapering* (riduzione della dose o prolungamento dell'intervallo tra le somministrazioni) (11, 12).

Questi aggiustamenti dei protocolli di cura hanno effetti sulla gestione della patologia, sullo stato di salute e sulla QoL dei pazienti, ma anche effetti economici sul costo di terapia e conseguenze sul budget dei singoli *decision-makers*.

Ciò può rappresentare un esempio significativo di come la rilevazione di dati di RW contribuisca concretamente all'avanzamento della conoscenza scientifica sui farmaci, integrando e ampliando i dati raccolti durante lo sviluppo clinico.

I biologici e la riduzione delle dosi

Come si è detto, le raccomandazioni EULAR posizionano, già nell'edizione 2010, i farmaci TNFi in associazione a MTX come trattamento per i pazienti che riportano un fallimento della terapia con MTX o altri DMARD sintetici, con un ampliamento, nella versione 2013, ad altri TNFi e abatacept, tocilizumab e, in alcune circostanze, rituximab. I concetti chiave veicolati dalle raccomandazioni sono in estrema sintesi: trattamento il prima possibile (*hit early*); utilizzando terapie di combinazione e incrementando la terapia dal corticosteroide all'associazione col biologico (*hit hard*), con l'obiettivo della remissione attraverso un controllo stretto sui sintomi e sul decorso (*tight control*); sottolineando l'importanza di adeguate competenze (ruolo chiave dello specialista reumatologo) e della collaborazione medico-paziente nella gestione della malattia (11, 12).

Le strategie che nel tempo hanno incorporato questi concetti hanno condotto a una rapida riduzione dell'attività di malattia o remissione nella maggior parte dei pazienti, prevenendo il danno articolare e migliorando la funzionalità e la QoL. Tuttavia, uno dei problemi che si sono manifestati con l'approccio *hit-hard* è che questo non favorisce la titolazione individuale della terapia, per cui nel tempo si sono affermate le strategie di *tapering* del biologico, ovvero la riduzione della dose o l'allungamento degli intervalli di trattamento nei pazienti in cui si riesce a raggiungere una bassa attività di malattia, in modo da trovare la dose minima efficace, il che è importante dal punto di vista clinico (evitando gli effetti avversi dose-dipendenti), ma anche dal punto di vista dei costi di gestione (15). La Cochrane Review del 2014 ha effettivamente confermato (pur con un giudizio di moderata qualità delle evidenze) che la riduzione della dose di etanercept da 50 mg a 25 mg settimanali, dopo almeno 3-12 mesi di bassa attività di malattia, è efficace quanto il mantenimento della dose standard sui parametri di attività e di funzionalità, mentre l'interruzione della terapia (con etanercept o adalimumab) produce esiti inferiori rispetto alla continuazione del trattamento su tutti i parametri considerati (16). Altri studi hanno dimostrato che la continuazione di terapia con un dosaggio inferiore di etanercept (da 50 mg a 25 mg settimanali, associato a MTX) è più efficace sul controllo di malattia (*sustained remission*) rispetto all'interruzione del biologico o al placebo (17-20).

In un recente studio olandese, basato sulla strategia di riduzione del dosaggio di etanercept o adalimumab guidata dall'attività di malattia, solo il 37% dei pazienti con AR ha mantenuto il dosaggio standard, mentre il 20% dei pazienti a dosaggio ridotto ha sospeso i farmaci biologici (21).

Le esperienze italiane dei registri di patologia

Il primo Registro costituito in Italia nell'ambito delle patologie reumatiche fu il Progetto ANTARES (Anti TNFalfa nell'Artrite Reumatoide Severa), promosso nel maggio 2001 dal Ministero della Salute in collaborazione con la Società Italiana di Reumatologia (SIR) e con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Obiettivi specifici di questo studio erano la valutazione, diretta e accurata, dell'impiego dei TNFi sulla popolazione ("outcome post-trial") in termini di efficacia e di profilo di tollerabilità, nonché la valutazione dell'efficienza della rete assistenziale reumatologica costituita dai singoli centri individuati dalle Regioni (22). Dopo l'esperienza ANTARES il Ministero e la SIR hanno avviato lo studio "The risk/benefit profile of biologic agents in real-world rheumatology and dermatology practice"; successivamente, AIFA e SIR hanno intrapreso il progetto MonitorNet, un'iniziativa web-based "intesa a realizzare una collaborazione permanente tra strutture reumatologiche italiane con il fine di migliorare l'assistenza ai pazienti attraverso la condivisione a distanza dei dati epidemiologici e clinici", con dichiarati obiettivi di raccolta dati di real practice (23). Un altro importante Registro italiano è il GISEA (the Italian Group for the Study of Early Arthritis), istituito nel 2008 e finanziato dall'associazione italiana dei pazienti reumatici (ANMAR-ONLUS) che, coinvolgendo 21 centri reumatologici, si è dato l'obiettivo di fornire un follow-up a lungo termine di pazienti con malattie reumatiche trattati con i biologici (24).

I registri di patologia possono rappresentare uno strumento molto potente sia da un punto di vista clinico (ad esempio l'ANTARES, il MonitorNet e il GISEA avevano tutti come denominatore comune un primo obiettivo di descrizione delle popolazioni da un punto di vista clinico e la rilevazione della sicurezza dei biologici), ma anche da una prospettiva di decision-making. A ciò può risalire la più recente istituzione di registri regionali, due dei quali illustriamo di seguito. Il LORHEN (Lombardy Rheumatology Network) nasce nel 2007 su una base di dati attiva dal 1999, per iniziativa di quattro ospedali lombardi (L. Sacco e G. Pini di Milano, Civili di Brescia e San Matteo di Pavia), e fotografa la storia clinica e la qualità della vita di pazienti con AR, resistenti alle terapie tradizionali e curati per almeno due anni con farmaci biologici (25, 26). Il Registro Veneto dei Farmaci Biologici è un registro pubblico (non sponsorizzato), obbligatorio, che include tutti i centri prescrittori della Regione e che permette di monitorare l'appropriatezza prescrittiva, il follow-up del paziente e i costi reali della terapia con i biologici, registrando anche l'eventuale riduzione del dosaggio del biologico nei pazienti in remissione stabile. Le casistiche esaminate nei registri fin qui illustrati sono riportate nella Figura 1.

Uno degli elementi importanti rilevati dai Registri è la persistenza in terapia (*drug survival*), che rappresenta una buona misura dell'efficacia e della sicurezza del trattamento nella pratica clinica (27). Secondo le evidenze di real world raccolte

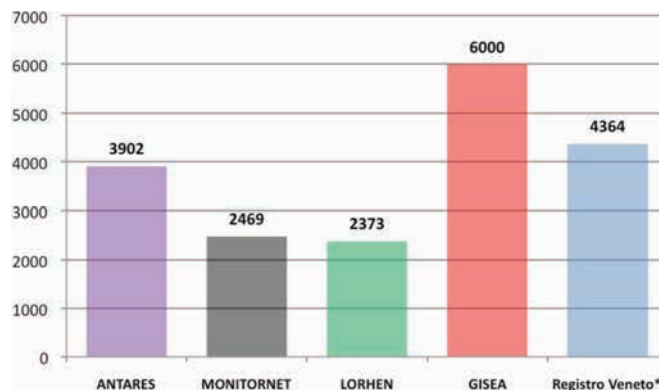


Fig. 1 - Numerosità dei pazienti nei Registri Italiani. *Aggiornato al 20/10/2015

dai Registri italiani, l'AR è caratterizzata da una minore persistenza in terapia rispetto alla spondiloartrite: l'82-87% dei pazienti è ancora in trattamento dopo 1 anno, ma circa il 50% ha cambiato terapia a 4-5 anni. L'inefficacia è il principale motivo di sospensione del trattamento, essendo responsabile del 20-50% delle sospensioni; a tale proposito, la combinazione con un DMARD, in particolare MTX, sembra avere un ruolo protettivo per la persistenza in terapia; rispetto agli altri farmaci biologici il trattamento con etanercept sembra avere una persistenza maggiore e, infine, il trattamento con etanercept a basso dosaggio ha mostrato una persistenza in terapia paragonabile al dosaggio pieno nei pazienti in remissione clinica (19, 28).

Registri e indicatori per la gestione

Con la DGR n. 641/2013 la Regione Veneto ha emanato linee di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci biologici in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologica (29).

Lo scopo della delibera era governare, controllare e monitorare un'area terapeutica ad alto impatto di spesa: la spesa per i farmaci biologici nella Regione è stata infatti di €49,8M nel 2012, €53M nel 2013 ed €56,4M nel 2014 (+6,4% vs 2013). La DGR n. 641/2013 ha quindi individuato i centri autorizzati alla prescrizione, attivato un registro regionale di appropriatezza, provveduto all'analisi comparativa dei costi teorici dei farmaci biologici (sulla base delle posologie indicate dalla scheda tecnica) e a una prima definizione di possibili indicatori. In particolare per quanto riguarda la prescrizione dei biologici, la raccomandazione rivolta al clinico, nell'ottica di un corretto utilizzo delle risorse disponibili a parità di condizioni, tenuto conto delle caratteristiche del paziente e in assenza di controindicazioni specifiche, è stata quella di scegliere l'opzione meno costosa per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) per il trattamento sia del paziente naïve al trattamento con biologici sia del paziente che può necessitare di uno *shift* terapeutico (30).

Nell'aggiornamento 2015 della Delibera verranno ridefiniti le caratteristiche e gli standard minimi per i centri prescrittori; ridefinita la rete dei centri prescrittori per il paziente adulto e pediatrico, anche sulla base del bacino di afferenza ottimale dei pazienti; aggiornate le tabelle relative ai costi teorici (Tab. I) integrandole

TABELLA I - Confronto tra costo/dosaggio reale e teorico di 28 giorni di trattamento con biologici sottocute (dati Regione Veneto 2014)

Principio attivo	Dosaggio di mantenimento da scheda tecnica (mg/die)	Costo teorico al dosaggio di mantenimento da scheda tecnica (Euro)	Dosaggio medio giornaliero reale (mg/die)	Costo reale (Euro)
Anakinra	100	851	81,1	690
Certolizumab pegol	14,3	751	14,4	751
Etanercept	7,1	1.053	5,7	844
Adalimumab	2,9	1.025	2,7	977
Golimumab	1,70	999	1,74	1.025
Ustekinumab	0,5	1.042	0,8	1.108

NOTA: Il costo teorico è calcolato sul prezzo *ex-factory*, al netto degli sconti applicati, al dosaggio di mantenimento da scheda tecnica, considerando un paziente di 70 kg; il costo/dosaggio reale è calcolato considerando la spesa/confezioni rilevata/erogate dal flusso consumi della farmaceutica per ciascun paziente nel periodo compreso tra la data di prima e di ultima erogazione nel corso del 2014. I costi sono IVA inclusa. Si segnala inoltre che il calcolo dei costi "reali" e "teorici" non tiene conto delle ulteriori scontistiche intervenute nel 2015 a seguito della rinegoziazione nazionale dei prezzi di alcuni biologici.

anche con i costi reali dei biologici nelle tre aree terapeutiche (reumatologia, dermatologia e gastroenterologia) con dati del Registro; e inserito un focus particolare sull'impiego dei biosimilari (vista la disponibilità in commercio di infliximab biosimilare).

Discussione e conclusioni

L'uso dei dati di RW va diffondendosi con sempre maggiore velocità, a livello *meso-micro* (ad esempio il livello dei decisori regionali) più ancora che *macro* (che spesso viene riferito al decisore pubblico nazionale), in risposta alla crescente esigenza di assicurare efficacia e appropriatezza nell'erogazione delle cure. La grande differenza tra i dati delle sperimentazioni cliniche (*trials*) e i dati di *real-world* è che i primi sono essenziali per definire, in condizioni sperimentali e quindi in qualche modo "teoriche", l'efficacia e la sicurezza delle terapie, mentre i dati di RW assumono maggiore rilevanza quando si vogliono considerare le differenze che esistono tra le popolazioni studiate nei *trials* e le persone che assumono il farmaco nelle normali condizioni d'uso (ovvero, la situazione di prescrizione e finanziamento successiva all'immissione in commercio). Inoltre il comportamento dei pazienti e le condizioni di controllo del regime d'uso possono essere ben diversi nel confronto tra il contesto del *trial* e della pratica clinica. Infine, vi è anche un elemento temporale, in quanto le conoscenze e le acquisizioni che si ottengono nella fase di utilizzo, misurate con tecniche di RW, possono portare – ed esistono molti esempi in tale senso – a modificare anche significativamente le indicazioni per cui un farmaco è stato inizialmente approvato.

L'AR è certamente tra le patologie croniche caratterizzate da elevati costi sociali diretti e indiretti. Grazie all'innovazione farmacologica, questa malattia è diventata aggredibile e gestibile a patto che sia affrontata tempestivamente. In una situazione globale di risorse limitate diventa quindi prioritario mettere a punto strategie assistenziali che tengano conto di dati di *real life*, per massimizzare l'appropriatezza nell'erogazione delle cure.

Secondo un'analisi sui flussi amministrativi di cinque ASL Italiane (dati 2009-2011), i due fattori che maggiormente influenzano un incremento del costo di trattamento nell'AR sono il grado di complessità del paziente [come confermato anche dall'analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) del Ministero della Salute] e la *dose-escalation*, che riguardava circa un quinto dei pazienti in trattamento con infliximab per via endovenosa (e.v.) e l'11% dei pazienti trattati con adalimumab per via sottocutanea (s.c.); in particolare, rispetto a un paziente medio, il paziente con *dose-escalation* ha un costo di oltre mille euro superiore, a parità di altre condizioni (31).

La Regione Veneto ha elaborato, in seguito alla DGR n. 641/2013, l'analisi del costo teorico e del costo in condizioni reali dei farmaci biologici, riportata nella Tabella I. Questa analisi è basata su dati amministrativi, considerando la spesa per le confezioni erogate rilevata dal flusso consumi della farmaceutica per ciascun paziente nel periodo compreso tra la data di prima e di ultima erogazione nel corso del 2014. La Tabella I riporta quindi il confronto tra il costo/dosaggio teorico di 28 giorni di trattamento con biologici s.c. e il costo/dosaggio reale riferito all'anno 2014 (media su tutte le diverse indicazioni di registrazione dei farmaci).

Come si vede, i consumi reali, e di conseguenza il costo per paziente, risultano in taluni casi inferiori e in altri superiori rispetto ai consumi ipotizzabili dalla scheda tecnica, a ulteriore conferma della necessità di verificare quanto è stato studiato nell'ambito della ricerca clinica con i dati di utilizzo in ambito di *real practice*. Maggiori e più specifiche evidenze sulle singole aree terapeutiche (tra cui appunto la reumatologia) verranno dall'analisi dei dati del Registro del Veneto nell'aggiornamento della DGR atteso nel 2015.

In Italia esistono esempi paradigmatici di impiego di dati RW a molti i livelli e a tale proposito abbiamo citato il caso eclatante, e forse non sufficientemente riconosciuto a livello internazionale, dei Registri AIFA di monitoraggio, che consentono all'AIFA di validare in condizioni reali l'efficacia, la sicurezza e le modalità di prescrizione dei nuovi

farmaci, verificando nel contempo l'applicazione degli accordi di *payment-by-results* concordati con i produttori (32). Nell'ambito della reumatologia, abbiamo ricordato la presenza di registri di patologia spesso favoriti e supportati dalla SIR, dall'AIFA stessa e anche da gruppi di ricercatori ospedalieri. Non ultimo in questo panorama abbiamo citato l'esempio della Regione Veneto che, nell'ambito delle misure di governo dell'appropriatezza e dei costi del Sistema Sanitario Regionale (SSR), ha promosso in questi ultimi anni linee d'indirizzo e percorsi diagnostici terapeutici (PDTA). È evidente a nostro parere che, laddove si raccolgono dati di *real world*, tutti gli attori del Sistema Salute possono beneficiarne: i decisori perché possono orientare il governo del sistema verso gli interventi che massimizzano l'efficienza (appropriatezza e gestione dei costi) delle scelte di diagnosi, prescrizione e cura; i prescrittori perché possono beneficiare di conoscenze nuove e diverse, e ricevere informazioni di ritorno sul reale effetto dei trattamenti sui pazienti; i pazienti infine perché interventi più appropriati garantiscono una migliore salute e qualità di vita per tutti.

Disclosure

Financial support: This Open Access Publication was made possible by an unrestricted educational grant from Pfizer Italia.
Conflict of interest: PB, SA, CB, VF, AMG, FO, LP, CR, GS have no conflict of interest to declare concerning the content of this article.

Bibliografia

- Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*. 2007;10(5):326-35.
- https://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2015/MB_cgi [accessed Sept, 2015].
- Walker S, Sculpher M, Claxton K, Palmer S. Coverage with evidence development, only in research, risk sharing, or patient access scheme? A framework for coverage decisions. *Value Health*. 2012;15(3):570-9.
- CVZ (College voor zorgverzekeringen) Template Results Outcomes Research and Pharmacoeconomic Evaluation. For the assessment of cost-effectiveness and appropriate use of specialist drugs after the period of coverage with evidence development. <http://www.zorginstituutnederland.nl/> [accessed Sept, 2015].
- Willis M, Persson U, Zoellner Y, Gradl B. Reducing uncertainty in value-based pricing using evidence development agreements: the case of continuous intraduodenal infusion of levodopa/carbidopa (duodopa(R)) in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy*. 2010, 8:377-86.
- Jaroslowski S, Toumi M. Market access agreements for pharmaceuticals in Europe: diversity of approaches and underlying concepts. *BMC Health Services Research*. 2011; 11:259. <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/259>.
- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio> [accessed Sept, 2015].
- Messori A, De Rosa M, Pani L. Alternative pricing strategies for cancer drugs. *JAMA*. 2015;313(8):857.
- Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, et al. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(12):1346-53.
- Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:1-12.
- Gualano MR, Cadeddu C, Nicolotti N, et al. Panoramica sui farmaci biologici disponibili per il trattamento dell'Artrite Reumatoide. *Ital J Public Health*. 2010;7(2, Suppl. 2):S14-25.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-75.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492-509.
- Moots RJ, Mays R, Stephens J, Tarallo M. Burden of dose escalation with tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review of frequency and costs. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5):737-45.
- Kobelt G, Lekander I, Lang A, et al. Cost-effectiveness of etanercept treatment in early active rheumatoid arthritis followed by dose adjustment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27:193-200.
- van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, et al. Downtitration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 29;9:CD010455.
- Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;38:918-29.
- Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1781-92.
- van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr 14. [Epub ahead of print].
- Raffeiner B, Botsios C, Ometto F, et al. Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinical remission and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission achieved with standard dose. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):63-8.
- Van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015 Apr 9;350:h1389. doi: 10.1136/bmj.h1389.
- Sfriso P, Salaffi F, Bombardieri S, et al. Profilo rischio-beneficio dei farmaci biologici nella pratica reumatologica. *Da ANTARES a MonitorNet*. *Reumatismo*. 2008;60(2):77-84.
- Sfriso P, Salaffi F, Montecucco C, et al. MonitorNet: the Italian multi-centre observational study aimed at estimating the risk/benefit profile of biologic agents in real-world rheumatology practice. *Reumatismo*. 2009;61(2):132-9.
- Lapadula G, Ferraccioli G, Ferri C, et al. on behalf of GISEA (Gruppo Italiano di Studio sulle Early Arthritis). GISEA: an Italian biological agents registry in rheumatology. *Reumatismo*. 2011; 63(3):155-64.
- <http://www.gruppolorhen.com/index.php/2015/07/27/lorhen-lombardy-rheumatology-network/> [accessed Sept, 2015].
- Grosso V, Gorla R, Sarzi-Puttini P, et al. Golimumab therapy retention rates in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: Data from the Italian Lorhen Registry. Presented at the 2014 ACR/ARHP Annual Meeting. Boston, Nov. 15-19, 2014:Abst. 2512.



27. Scirè CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, et al. MonitorNet project. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):857-63.
28. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol*. 2012;39:1179-84.
29. Regione del Veneto. Linee di indirizzo per l'impiego dei farmaci biologici impiegati in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologica nella Regione Veneto. Allegato A3.1 DGR N 641 del 7 maggio 2013.
30. Agnoletto L, Roni C. HTA e SSR: linee di indirizzo, PDTA e centri autorizzati. In: Scroccaro G, Adami S, Andretta M, et al. (a cura di). *Health Technology Assessment: dai modelli alle applicazioni*. Verona: MAYA Idee, 2015.
31. Degli Esposti L. Real world data in ambito di artrite reumatoide. In: AAVV. *Artrite reumatoide: il valore della gestione integrata*. Milano: Speciali AboutPharma, 2015:20.
32. AIFA. Intervento della dr.ssa Entela Xoxi: I Registri AIFA. Roma, 28 luglio 2014. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Incontro_Registri_Aziende_28luglio2014.pdf [accessed Sept, 2015].