

Analisi di farmacoutilizzazione dei trattamenti biologici nelle malattie infiammatorie immunomediate croniche: i risultati di uno studio osservazionale retrospettivo condotto in un centro ospedaliero del Centro Italia

Paolo Faccendini¹, Enrica Cantillo¹, Caterina Fanizza², Maria Grazia Celeste³

¹Dirigente Farmacista UOC Farmacia Clinica, Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata, Roma - Italy

²Ricercatrice statistica Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH) - Italy

³Direttore UOC Farmacia Clinica, Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata, Roma - Italy

Drug utilization of biological drugs in the treatment of chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMIDs): an observational study on Italian patients

Objectives: The aim of this analysis was to provide an estimate of drug utilization indicators (dose escalation and dose tapering) related to biologic drugs in the chronic treatment of adult patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMIDs).

Methods: We conducted an observational retrospective cohort analysis using the Policlinico di Tor Vergata (PTV) database. We considered all biologic drugs dispensed by the PTV hospital pharmacy between January 2010 and December 2015: abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab (originator and biosimilar), tocilizumab, and ustekinumab were included. Drug dose escalation and dose tapering were calculated and compared with their *Defined Daily Dose* (DDD).

Results: A total of 1803 patients with IMID and biologic drug prescription were analyzed (male: 51.2%). The majority of patients were in the class 36-50 years (n = 612). The median follow-up was 33.8 months (IQR 14.43-56.20). Dermatology was the ward with the largest number of patients (n = 882; 48.9%), followed by rheumatology (n = 619; 34.3%) and gastroenterology (n = 302; 16.8%). Dose escalation was observed in 406 patients (22.5%). Infliximab biosimilar (n = 51) was the biological drug with the highest dose escalation rate (86.3%), followed by infliximab originator (n = 28; 60.3%) and ustekinumab (37.8%). Etanercept was the biological drug with the lowest dose escalation rate (7.4%), followed by golimumab (12.2%) and adalimumab (13.8%). In 677 patients (37.5%) a dose tapering was observed. Etanercept showed the highest rate of patients with dose tapering (41.6%), followed by adalimumab (33.6%).

Conclusions: The results of this analysis show that dose modification is quite common in PTV clinical practice. Considering the strong focus on the pharmaceutical expenditure and the need of cost containment, it is also important to take into account the effect of dose modifications in order to assess the actual treatment cost for biological drugs.

Keywords: Dose escalation, Dose modification, Dose tapering, Drug utilization, IMID

Introduzione

Si definiscono malattie infiammatorie immunomediate (*Immune-Mediated Inflammatory Disease*, IMID) un insieme

di patologie di natura flogistica a carattere cronico e progressivamente disabilitante, caratterizzate da meccanismi patogenetici di natura immunitaria (1). Rientrano in questo gruppo l'artrite reumatoide, le spondiloartropatie, l'artrite giovanile idiopatica, l'artrite psoriasica, la psoriasi, la malattia di Crohn e la colite ulcerosa (2). Sebbene l'incidenza e la prevalenza di queste patologie valutate singolarmente non siano particolarmente elevate (2-5), fatta eccezione per la psoriasi (6), considerate come insieme coinvolgono invece una quota non secondaria della popolazione italiana (prevalenza 3,7%; incidenza 0,2%) (7).

In linea con quanto riportato per altre malattie cronico-degenerative (8-11), anche per le IMID i costi diretti sanitari costituiscono un importante capitolo di spesa. Esse esercitano anche un forte impatto sociale poiché, sin dalle fasi iniziali, de-

Accepted: August 1, 2017

Published online: September 8, 2017

Corresponding author:

Maria Grazia Celeste
Direttore UOC Farmacia Clinica
Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata
Viale Oxford 81
00133 Roma, Italy
mariagrazia.celeste@ptvonline.it



terminano una significativa riduzione della qualità di vita, non solo dei soggetti che ne sono affetti, ma anche dei caregiver (12-15).

L'avvento, sul finire degli anni Novanta, dei primi farmaci biologici ha rivoluzionato il trattamento delle IMID rispetto ai farmaci antinfiammatori e immunosoppressori tradizionali, caratterizzati da un'efficacia limitata nel rallentare/arrestare la progressione della malattia nelle forme più severe. I farmaci biologici si sono dimostrati efficaci nel promuovere e mantenere la remissione in un'ampia proporzione di pazienti affetti da forme non responsive ai trattamenti farmacologici convenzionali (16-18).

La disponibilità di tale armamentario terapeutico ha determinato un incremento dei costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ponendo il dilemma di come conciliare le esigenze di contenimento della spesa farmaceutica con il diritto alla tutela della salute di tutti i cittadini (19-21).

In questo contesto, diventa importante monitorare in modo continuo e attento, anche a livello della singola struttura ospedaliera, questa voce di spesa. In particolare, si è focalizzata l'attenzione sulle modalità di utilizzo, nella normale pratica clinica, di questi farmaci, in termini di variazioni di dosaggio. Infatti, le stesse Linee Guida (22, 23) in ambito reumatologico, dermatologico e gastroenterologico, consigliano, laddove necessario, di incrementare il dosaggio del farmaco in caso di risposta insufficiente o di ridurre le dosi se il paziente ha raggiunto una remissione clinica da almeno 6 mesi. Nella pratica clinica tali variazioni del dosaggio vengono effettuate incrementando la quantità di farmaco somministrata o riducendo l'intervallo di somministrazione, oppure riducendo la quantità di farmaco o prolungando l'intervallo di somministrazione.

Poiché è riconosciuto che la variazione dei dosaggi di somministrazione dei farmaci biologici può modificare i costi di trattamento (24), si è deciso di condurre un'analisi di farmacoutilizzazione finalizzata a stimare la percentuale di pazienti per i quali sia necessario ottimizzare il dosaggio dei farmaci biologici nel trattamento cronico delle IMID.

Metodi

Fonte dei dati

L'analisi, osservazionale e retrospettiva, ha utilizzato come base dati il flusso informativo delle prescrizioni dei farmaci biologici dispensati secondo procedura File F dalla farmacia ospedaliera del Policlinico di Tor Vergata (PTV). Il periodo di osservazione ha coperto un orizzonte temporale di 6 anni: da gennaio 2010 a dicembre 2015. La finestra di arruolamento è stata chiusa al 30 giugno 2015, così da assicurare per tutti i pazienti un periodo minimo di osservazione di 6 mesi, idoneo a verificare le modalità di utilizzo del farmaco biologico somministrato e quindi l'eventuale presenza di un fenomeno di aumento o riduzione del dosaggio.

Dal database di dispensazione dei farmaci sono stati estratti e analizzati i consumi dei farmaci biologici somministrati per la gestione delle IMID e dei relativi pazienti in trattamento cronico. Sono stati considerati i seguenti farmaci biologici: abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab (originator e biosimilare), tocilizumab

e ustekinumab. Dall'analisi di farmacoutilizzazione è stato escluso tocilizumab in quanto, diversamente dagli altri biologici considerati, sulla base del solo dato di dispensazione non è stato possibile risalire, di volta in volta, ai dosaggi prescritti per ogni singolo paziente.

La definizione di trattamento cronico (paziente cronico) è avvenuta considerando il numero di dispensazioni (accessi) registrate dalla farmacia ospedaliera per paziente in 1 anno. Sulla base delle diverse frequenze di somministrazione (bisettimanali, mensili, bimensili ecc.) previste dalle schede tecniche dei farmaci in studio, è stato ipotizzato che un numero minimo di quattro dispensazioni all'anno potesse ragionevolmente identificare i pazienti in trattamento cronico in carico al PTV. Così facendo, sono stati di fatto esclusi i pazienti che avevano avuto accesso a una singola dispensazione da parte del PTV per poi tornare nella propria ASL di appartenenza.

Al fine di garantire l'anonimato dei pazienti nel rispetto del "Codice di tutela dei dati personali" (D. Lgs. 196/03) e della deliberazione del Garante per la Protezione dei Dati Personali dell'1 marzo 2012 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 72 del 26 marzo 2012, in fase di estrazione dei dati, a ogni soggetto è stato attribuito dal PTV un codice identificativo. Poiché la natura dell'analisi è stata retrospettiva, osservazionale e la fonte dei dati era costituita da un database anonimizzato, non è stata necessaria la richiesta del consenso informato.

Variazione del dosaggio

Intento dello studio è stato fotografare le modalità di utilizzo dei farmaci biologici nella pratica clinica in termini di dosaggi impiegati ed eventuali scostamenti da quelli standard.

L'obiettivo principale è stato conteggiare quante volte ricorreva, nel database complessivo, la somministrazione di una dose considerata "aumentata" oppure "ridotta" rispetto al valore standard, a prescindere da quanto a lungo tali somministrazioni si fossero protratte. Per ogni singolo paziente è stata condotta una sola analisi complessiva riferita alla storia posologica del farmaco biologico con il quale era in trattamento all'arruolamento (non è stato quindi conteggiato più volte un medesimo paziente qualora la sua storia, a parità di farmaco, comprendesse sia una somministrazione a dose aumentata che una somministrazione a dose ridotta). In caso di uno o più cambi di farmaco biologico effettuati durante il periodo di osservazione, tale analisi è stata condotta per ciascun farmaco assunto. Così facendo uno stesso paziente può essere conteggiato più volte a seconda del numero di farmaci biologici assunti. Lo studio non si è proposto l'obiettivo di valutare la durata dei trattamenti con i farmaci biologici in esame e, di conseguenza, non riporta informazioni espresse come persistenza dei trattamenti stessi.

Come riferimento/proxy del dosaggio standard è stata assunta la *Defined Daily Dose* (DDD), che rappresenta il valore stabilito a livello internazionale dalla *World Health Organization* (WHO) sulla base dell'indicazione principale registrata e del dosaggio previsto per la fase di mantenimento. La Tabella I riporta in dettaglio le DDD per i farmaci biologici qui considerati. La variazione del dosaggio nell'utilizzo dei farmaci biologici è stata valutata confrontando le dosi assunte dai pazienti (RDD, *Received Daily Dose*) per ogni farmaco biologico rispetto alla relativa DDD. La RDD, a sua volta, è stata calcolata

TABELLA I - Defined Daily Dose (DDD) dei biologici considerati

Biologico	DDD (mg)
Etanercept	7
Infliximab	3,75-6,25*
Adalimumab	2,9
Golimumab	1,66
Ustekinumab	0,54
Certolizumab pegol	14
Abatacept	27

* Per le indicazioni reumatologiche il dosaggio previsto per infliximab è di 3 mg/kg con una DDD di 3,75 mg. Per le indicazioni gastroenterologiche e dermatologiche è prevista una dose di 5 mg/kg, cui corrisponde una DDD di 6,25 mg.

rapportando la quantità di farmaco complessiva dispensata al paziente lungo tutto il periodo di osservazione (milligrammi totali di farmaco consegnati al paziente) per il numero di giornate coperte dal trattamento, dove quest'ultime sono state calcolate sulla base delle date di dispensazione. Poiché le date di dispensazione potevano non coincidere esattamente con il periodo di copertura del farmaco a causa di un ritardo o di un anticipo nel ritiro dello stesso da parte del paziente, è stato considerato un margine di tolleranza pari al 10%. Si è ipotizzato infatti che tale margine non riflettesse una variazione reale del dosaggio, ma casuale, ovvero dovuta appunto a un ritiro anticipato o ritardato del farmaco. Infine, per ogni paziente, in funzione del biologico assunto, è stata calcolata un'unica RDD poi rapportata alla rispettiva DDD.

Così facendo, la presente analisi di farmacoutilizzazione ha considerato le seguenti definizioni per le variazioni del dosaggio. L'aumento della dose avviene quando la RDD risulta maggiore della rispettiva DDD aumentata del 10% ($RDD > DDD + 10\%$), mentre la riduzione della dose avviene in presenza di una RDD inferiore alla relativa DDD diminuita del 10% ($RDD < DDD - 10\%$). Sulla base di queste definizioni è stata calcolata sia la percentuale di pazienti per i quali si è rilevata una variazione del dosaggio sia la variazione percentuale di scostamento della dose rilevata (RDD) rispetto a quella standard (DDD), quest'ultima espressa come mediana e range interquartile.

Risultati

Caratteristiche del campione

In totale, durante i 6 anni di osservazione, sono stati identificati 1803 pazienti con IMID in trattamento cronico con un farmaco biologico, equamente suddivisi tra femmine (n = 880; 48,8%) e maschi (n = 923; 51,2%). Complessivamente il numero di pazienti aumenta progressivamente fino ai 50 anni per ridursi in seguito nelle età più avanzate (>60 anni) (Fig. 1). La maggiore concentrazione di pazienti in trattamento cronico con biologici si riscontra nella fascia d'età 36-50 anni (612 casi). La durata mediana del follow-up è stata di 33,8 mesi (14,43-56,20). La dermatologia con il 48,9% dei pazienti (n = 882) costituisce il reparto a maggiore prescrizione, seguita da reu-

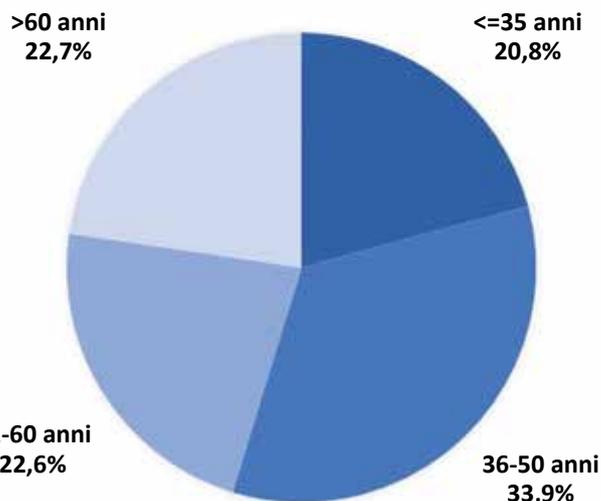


Fig. 1 - Classi di età.

matologia (n = 619; 34,3%) e da gastroenterologia (n = 302; 16,8%).

Aumento della dose

In totale l'aumento della dose si verifica per il 22,5% dei pazienti (406 su 1803). Tale fenomeno risulta più accentuato in gastroenterologia (47,0%) rispetto a dermatologia (22,1%) e reumatologia (11,1%) (Tab. II). Escludendo i farmaci per i quali la ridotta numerosità di pazienti potrebbe determinare un dato poco significativo, infliximab biosimilare (n = 51) è il biologico a maggiore frequenza di aumento della dose (l'86,3% dei pazienti utilizza dosaggi superiori a quelli previsti dalla scheda tecnica), seguito da infliximab originator (n = 287) (60,3%) e ustekinumab (n = 218) (37,8%) (Tab. III). Per etanercept (7,4%), golimumab (12,2%) e adalimumab (13,8%) si osserva invece la minore frequenza (Tab. III). Relativamente all'entità dell'incremento del dosaggio, i farmaci che presentano una variazione percentuale (RDD vs DDD) più alta sono risultati ustekinumab e golimumab con, rispettivamente, una variazione mediana del 58,23% (IQR 25%-75%: 58,23-88,60) e 32,88% (IQR 25%-75%: 14,38-60,38) (Tab. III).

Incrocchiando il biologico per il reparto di prescrizione, infliximab (originator e biosimilare) risulta essere sempre il farmaco con la maggiore percentuale di pazienti con aumento del dosaggio, con una percentuale che raggiunge il 90,9% dei casi per infliximab biosimilare in dermatologia (Tab. IV). Etanercept e adalimumab sono invece i biologici con le percentuali di aumento della dose più basse considerando i reparti di reumatologia (5,5% e 5,7%) e dermatologia (8,9% e 8,4%). In termini di variazioni percentuali del dosaggio, gli incrementi maggiori si osservano in reumatologia relativamente a farmaci quali ustekinumab e infliximab originator, per i quali si riscontra una RDD quasi doppia rispetto alla DDD [variazione mediana rispettivamente dell'87,36% (IQR 25%-75%: 25-93,70) e 86,89% (IQR 25%-75%: 53,68-104,99)] (Tab. IV).

TABELLA II - Pazienti con aumento della dose in accordo al reparto di cura

Aumento della dose	Reparto						Totale	
	Dermatologia		Gastroenterologia		Reumatologia		n.	%
	n.	%	n.	%	n.	%		
Sì	195	22,1%	142	47,0%	69	11,1%	406	22,5%
No	687	77,9%	160	53,0%	550	88,9%	1397	77,5%
Totale	882	100%	302	100%	619	100%	1803	100%

TABELLA III - Pazienti con aumento della dose in accordo al biologico*

Biologico	Pazienti			$\Delta\%$ RDD vs DDD
	Aumento della dose	Totale	%	Mediana (IQR 25%-75%)
Infliximab biosimilare	44	51	86,3	14,29 (14,29; 14,97)
Infliximab originator	173	287	60,3	26,16 (14,70; 52,79)
Certolizumab	14	33	42,4	45,75 (24,74; 60,21)
Ustekinumab	81	218	37,2	58,23 (58,23; 88,60)
Adalimumab	114	828	13,8	30,12 (19,58; 53,47)
Golimumab	11	90	12,2	32,88 (14,38; 60,38)
Abatacept	2	17	11,8	69,64 (51,52; 87,77)
Etanercept	62	835	7,4	27,99 (18,06; 60,97)

DDD = *Defined Daily Dose*; IQR = range interquartile; RDD = *Received Daily Dose*.

* Poiché uno stesso paziente può essere conteggiato più volte a seconda del numero di farmaci biologici assunti, la somma non restituisce esattamente il totale pazienti.

Riduzione della dose

Il 37,5% (677 su 1803) dei pazienti cronici evidenzia una riduzione del dosaggio dei farmaci biologici somministrati (Tab. V). La riduzione della dose si è manifestata con maggiore frequenza nel reparto di reumatologia: il 54,3% dei pazienti riduce la dose rispetto a quanto indicato dalla scheda tecnica (Tab. V). Seguono poi dermatologia e gastroenterologia con il 31,5% e 20,9% dei pazienti con riduzione della dose, rispettivamente (Tab. V). Non considerando anche in questo caso i farmaci per i quali la bassa numerosità di pazienti potrebbe determinare un dato poco robusto, etanercept evidenzia il maggiore numero di soggetti con riduzione del dosaggio (41,6%), seguito da adalimumab (33,6%) (Tab. VI). In termini quantitativi, la riduzione percentuale della dose, espressa come valore mediano, risulta compresa tra -14,27% e -20,88% (Tab. VI). Correlando infine il tipo di farmaco con il reparto di prescrizione, etanercept e adalimumab si confermano i biologici con la più alta percentuale di pazienti con riduzione della dose in dermatologia (rispettivamente 36,4% e 26,0%) e reumatologia (rispettivamente 48,3% e 49,8%) (Tab. VII). L'entità maggiore della riduzione della dose si osserva in gastroenterologia per il farmaco adalimumab, con una variazione mediana di -46,63% (IQR 25%-75%: -58,34; -17,56), laddove in dermatologia e reumatologia le percentuali di variazione della riduzione della dose sono sostanzialmente omogenee e comprese tra il -14% e il -23% (Tab. VII).

Discussione

Con questo lavoro sono stati presentati alcuni dei risultati che possono essere raggiunti interrogando un database relativo ai flussi informativi gestiti da Regioni, Aziende Sanitarie Locali e Strutture Ospedaliere. Benché condotto in una singola realtà (PTV), il nostro studio ha permesso di identificare una numerosità importante di pazienti. Il PTV rappresenta oggi un centro di riferimento per la gestione delle IMID e i dati prodotti possono rappresentare uno spaccato indicativo delle modalità di utilizzo di questi farmaci.

Nello specifico, utilizzando il punto di osservazione del farmacista ospedaliero, è stato analizzato il flusso informativo relativo alle prescrizioni dei farmaci biologici dispensati per il trattamento delle IMID durante il periodo 2010-2015 dalla farmacia ospedaliera del Policlinico di Tor Vergata. Pur partendo da una fonte dati strettamente correlata/finalizzata al monitoraggio dei consumi dei farmaci (con informazioni estremamente limitate), si è strutturato un piano di analisi che ha permesso di spostare l'attenzione dal farmaco al paziente, rilevando, nello specifico, eventuali ottimizzazioni del dosaggio. In particolare, sono stati identificati oltre 1800 pazienti in trattamento cronico con i farmaci biologici [abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab (originator e biosimilare), tocilizumab e ustekinumab]. La prima informazione che si è ottenuta riguarda la distribuzione dei pazienti in terapia biologica rispetto ai tre

TABELLA IV - Pazienti con aumento della dose in accordo al biologico e al reparto di cura*

Biologico	Reparto											
	Dermatologia				Gastroenterologia				Reumatologia			
	Pz con aumento dose	Pz. % totali	$\Delta\%$ RDD vs DDD Mediana (IQR 25%-75%)	Pz con aumento dose	Paz. % totali	$\Delta\%$ RDD vs DDD Mediana (IQR 25%-75%)	Pz con aumento dose	Pz. % totali	$\Delta\%$ RDD vs DDD Mediana (IQR 25%-75%)			
Certolizumab	4	7	57,1	41,18 (26,75; 58,83)	10	26	38,5	50,52 (24,78; 60,21)				
Etanercept	42	473	8,9	28,29 (20,16; 53,61)	20	362	5,5	26,88 (15,93; 91,19)				
Adalimumab	26	311	8,4	29,71 (21,03; 55,73)	69	186	37,1	31,77 (18,43; 47,96)				
Abatacept					2	17	11,8	69,64 (51,52; 87,77)				
Infliximab originator	72	102	70,6	27,27 (15,66; 53,97)	14	17	82,4	86,89 (53,68; 104,99)				
Infliximab biosimilare	40	44	90,9	14,29 (14,29; 14,97)	4	6	66,7	14,29 (14,29; 56,11)				
Golimumab	2	27	7,4	37,38 (14,38; 60,38)	0	1	0,0					
Ustekinumab	76	209	36,4	54,48 (26,53; 87,72)	9	62	14,5	32,88 (14,54; 50,60)				

DDD = *Defined Daily Dose*; IQR = scarto interquartile; pz = pazienti; RDD = *Received Daily Dose*.

* Poiché uno stesso paziente può essere conteggiato più volte a seconda del numero di farmaci biologici assunti, la somma non restituisce esattamente il totale pazienti.

TABELLA V - Pazienti con riduzione della dose in accordo al reparto di cura

Riduzione della dose	Reparto						Totale	
	Dermatologia		Gastroenterologia		Reumatologia		n.	%
	n.	%	n.	%	n.	%		
Sì	278	31,5%	63	20,9%	336	54,3%	677	37,5%
No	604	68,5%	239	79,1%	283	45,7%	1126	62,5%
Totale	882	100%	302	100%	619	100%	1803	100%

TABELLA VI - Pazienti con riduzione della dose in accordo al biologico*

Biologico	Pazienti			$\Delta\%$ RDD vs DDD	
	Riduzione della dose	Totale	%	Mediana (IQR 25%-75%)	
	Abatacept	9	17		-33,86 (-36,55; -26,35)
Etanercept	347	835	52,9	-20,88 (-31,15; -14,07)	
Adalimumab	278	828	41,6	-20,22 (-32,25; -15,21)	
Golimumab	20	90	33,6	-24,21 (-29,65; -14,29)	
Certolizumab	7	33	22,2	-16,46 (-18,77; -10,71)	
Infliximab originator	47	287	21,2	-16,01 (-28,88; -12,62)	
Ustekinumab	25	218	16,4	-14,27 (-22,12; -11,56)	
Infliximab biosimilare	3	51	11,5	-14,74 (-15,00; -13,23)	

DDD = *Defined Daily Dose*; IQR = scarto interquartile; RDD = *Received Daily Dose*.

* Poiché uno stesso paziente può essere conteggiato più volte a seconda del numero di farmaci biologici assunti, la somma non restituisce esattamente il totale pazienti.

reparti prescrittori all'interno del Policlinico: la maggior parte delle prescrizioni è stata effettuata dal reparto di dermatologia (48,9%), seguito da quello di reumatologia (34,3%) e di gastroenterologia (16,8%).

Quale principale indicatore di consumo, è stata poi valutata la percentuale di pazienti per i quali è stato necessario ottimizzare il dosaggio del farmaco biologico, verificando per chi di essi sia stata incrementata o ridotta la dose. I risultati dell'analisi di farmacoutilizzazione hanno evidenziato come la gastroenterologia e infliximab biosimilare siano, rispettivamente, il reparto e il biologico caratterizzati dal maggior numero di casi di aumento del dosaggio (47,0%; 86,3%). Viceversa, reumatologia ed etanercept rappresentano il reparto e il biologico a minore presenza di aumento della dose (11,1%; 7,4%). Sebbene limitati alla sola indicazione per l'artrite reumatoide, diversi studi internazionali confermano quanto evidenziato dal nostro studio, associando rispettivamente a infliximab e a etanercept la maggiore e la minore probabilità di aumento della dose (25-29).

La reumatologia è invece il reparto a cui viene associato il maggior numero di pazienti con riduzione della dose (54,3%), mentre, tra i farmaci a maggiore utilizzo, sono etanercept e

TABELLA VII - Pazienti con riduzione della dose in accordo al biologico e al reparto di cura*

Biologico	Reparto											
	Dermatologia				Gastroenterologia				Reumatologia			
	Pz. con riduzione dose	Pz. totali	%	Δ% RDD vs DDD Mediana (IQR 25%-75%)	Pz. con riduzione dose	Pz. totali	%	Δ% RDD vs DDD Mediana (IQR 25%-75%)	Pz. con riduzione dose	Pz. totali	%	Δ% RDD vs DDD Mediana (IQR 25%-75%)
Certolizumab	2	7	28,6	-17,61 (-18,77; -16,46)	32	186	17,2	-46,63 (-58,34; -17,56)	5	26	19,2	-11,27 (-18,32; -10,71)
Etanercept	172	473	36,4	-18,48 (-25,68; -12,82)	3	6	50,0	-14,74 (-15,00; -13,23)	175	362	48,3	-23,14 (-35,85; -15,46)
Adalimumab	81	311	26,0	-20,23 (-31,68; -15,39)	0	0	0,0	0,0	165	331	49,8	-19,00 (-27,60; -14,18)
Abatacept					34	168	20,2	-15,66 (-31,44; -12,36)	9	17	52,9	-33,86 (-36,55; -26,35)
Infliximab originator	11	102	10,8	-18,87 (-25,75; -13,71)	1	1	100,0	-29,41 (-29,41; -29,41)	2	17	11,8	-21,20 (-29,77; -12,63)
Infliximab biosimilare	3	44	6,8	-14,74 (-15,00; -13,23)	0	0	0,0	0,0	0	1	0,0	0,0
Golimumab	4	27	14,8	-20,49 (-24,94; -14,78)	1	1	100,0	-29,41 (-29,41; -29,41)	15	62	24,2	-24,34 (-30,12; -12,38)
Ustekinumab	23	209	11,0	-13,94 (-21,94; -11,49)	2	9	22,2	-25,09 (-26,85; -23,32)	2	9	22,2	-25,09 (-26,85; -23,32)

DDD = Defined Daily Dose; IQR = range interquartile; pz = pazienti; RDD = Received Daily Dose.

* Poiché uno stesso paziente può essere conteggiato più volte a seconda del numero di farmaci biologici assunti, la somma non restituisce esattamente il totale pazienti.

adalimumab a determinare il maggior numero di casi di riduzione della dose (41,6% e 33,6%, rispettivamente). Questi ultimi risultati trovano riscontro in quelli prodotti da altre esperienze condotte in ambito internazionale. Ad esempio, nello studio condotto da Ramírez-Herráiz et al. su 250 pazienti con artrite reumatoide, etanercept mostra la più alta percentuale di riduzione della dose, seguito da adalimumab e infliximab (30). In un secondo studio condotto in Spagna su pazienti con artrite reumatoide, gli autori identificano in etanercept e adalimumab gli anti-TNF con i maggiori tassi di riduzione del dosaggio (31).

I dati prodotti devono essere interpretati alla luce di alcune considerazioni. Data la natura amministrativa del flusso informativo a disposizione della farmacia ospedaliera del PTV, non è stato possibile effettuare alcuna correlazione del dato di prescrizione con le patologie sottostanti l'utilizzo dei farmaci, con la gravità delle stesse o con la linea di trattamento in cui questi farmaci sono stati somministrati. È quindi possibile che i farmaci biologici qui osservati vengano usati in "pazienti diversi" tra loro, determinando la presenza di eventuali *bias* di confronto. Deve essere tuttavia sottolineato che la presente analisi è stata finalizzata a fornire un quadro dell'atteggiamento prescrittivo del PTV per i farmaci biologici, espresso in termini di dosaggi impiegati ed eventuali scostamenti da quelli standard. Pertanto, nonostante la mancanza di alcune informazioni prettamente cliniche, i risultati qui presentati rappresentano comunque un primo tentativo finalizzato alla comprensione del fenomeno "farmaci biologici", che sicuramente dovrà essere approfondito instaurando un dialogo/collaborazione con i clinici delle aree terapeutiche di riferimento.

Un ulteriore limite dell'analisi riguarda l'impossibilità di correlare le variazioni di dosaggio con la "storia terapeutica" del paziente (in che tempi si è verificata la variazione del dosaggio). Infatti, data la natura amministrativa del database (assenza di informazioni sul pregresso del paziente) si sarebbe potuta focalizzare l'attenzione sui pazienti *naïve*. Purtroppo, però, trattandosi di uno studio monocentrico, si sarebbero presentati casi di selezione erronea del paziente *naïve* come, ad esempio, nel caso di un soggetto già in terapia biologica presso un'altra struttura e migrato presso il nostro centro. Questo paziente, in mancanza di una precisa storia clinica, sarebbe stato erroneamente identificato come *naïve* alla terapia. Per questo motivo si è preferito non implementare un'analisi di tipo longitudinale finalizzata a esplorare le variazioni rispetto a una situazione iniziale.

Un ulteriore elemento da segnalare riguarda la numerosità dei soggetti che sono stati considerati per calcolare la percentuale di pazienti con variazione del dosaggio. Non sempre la casistica è risultata sufficientemente ampia per ridurre al minimo la variabilità del risultato, soprattutto quando i dati sono stati incrociati per le variabili reparto e farmaco biologico. D'altro canto, l'utilizzo del flusso informativo relativo alla prescrizione dei farmaci biologici dispensati dalla farmacia ospedaliera del PTV ha permesso di stimare i reali tassi di variazione dei dosaggi associati ai biologici somministrati nella pratica clinica, informazione che dovrebbe essere tenuta in considerazione nel processo di stima del costo di trattamento.

Nonostante la bassa numerosità dei pazienti in trattamento con infliximab biosimilare (n = 51) rispetto a quelli in

trattamento con l'originator (n = 287), si è ritenuto comunque opportuno mantenere distinte nell'analisi le due popolazioni data l'estrema attualità del tema "biosimilare" e della sua introduzione nella pratica clinica. Va tuttavia sottolineato che si tratta di un'analisi esplorativa e che, come tale, i risultati del confronto potrebbero risentire della bassa numerosità delle osservazioni.

Un'ulteriore osservazione riguarda l'eventuale problematica associata all'assenza di armonizzazione delle schede tecniche dei biologici. Per alcuni di essi è esplicitamente riportata in scheda tecnica la possibilità di modificare la frequenza di somministrazione, mentre per altri farmaci ciò non è esplicitato. Questo potrebbe determinare un comportamento discrezionale del clinico e di conseguenza influire sulle analisi dei dosaggi. Nel nostro specifico caso, trattandosi di uno studio monocentrico che ha coinvolto un numero limitato di clinici, l'eventuale presenza di variabilità determinata dalla lettura/interpretabilità delle schede tecniche è da escludere.

Infine, in relazione alla percentuale di variazione delle RDD rispetto alle relative DDD, non è stato calcolato il relativo differenziale di costo di trattamento. Si ricorda, tuttavia, che l'obiettivo dell'analisi è stato stimare la percentuale di pazienti in trattamento biologico che vanno incontro a una variazione di dosaggio, e non i costi di trattamento. Studi successivi potranno avvalersi di quanto riportato nel presente lavoro e completare l'analisi dando, oltre alla lettura clinica, anche un peso economico a tali variazioni. Ciò nonostante è realistico ipotizzare che la riduzione della quantità di farmaco somministrata possa determinare una diminuzione del costo di trattamento, mentre l'aumento della quantità di farmaco somministrata possa determinare un aumento dei costi di trattamento. Si ritiene quindi di poter affermare che la scelta della terapia biologica, se effettuata tra opzioni alternative, debba tenere conto, in un'ottica di allocazione efficiente delle risorse, anche delle possibili variazioni di dosaggio.

Conclusione

I farmaci biologici rappresentano un'importante voce di spesa per il SSN. Diventa sempre più urgente una razionalizzazione della spesa, che deve però passare inevitabilmente attraverso la comprensione delle modalità di utilizzo di queste terapie. La produzione di evidenze sulle variazioni di dosaggio (riduzione o aumento) potrebbe essere di supporto nella scelta della terapia da somministrare, in una logica di ottimizzazione delle risorse.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Bibliografia

- Shurin MR, Smolkin YS. Immune mediated diseases: from theory to therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2007;601:3-12.
- De Waure C, Sferrazza A, Gualano MR, et al. Epidemiologia e burden of disease dell'artrite reumatoide. *Quaderni dell'Italian Journal of Public Health*. 2010;7(Suppl. 2):3-13.
- Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:441-76.
- Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2012;64(2):66-70.
- Di Domenicantonio R, Cappai G, Arcà M, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease in central Italy: A study based on health information systems. *Dig Liver Dis*. 2014;46:777-82.
- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133:377-85.
- Lucioni C, Mazzi S, Caporali R. Analisi di budget impact del biosimilare di infliximab: lo scenario italiano. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2015;2(2):78-88.
- Marcellusi R, Viti R, Capone A, et al. Costi diretti e indiretti assorbiti dalle patologie HCV-indotte in Italia: stima basata su una metodologia probabilistica di Cost of Illness. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. January 2014; online, DOI: 10.1007/s40276-014-0023-9.
- Allegrì M, Lucioni C, Mazzi S, et al. Il costo sociale del dolore cronico in Italia. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2015;2(1):33-42.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis. *Eur J Health Econ*. 2006;7:S5-13.
- De Vol R, Bedroussian A. An unhealthy America: the economic burden of chronic disease. Santa Monica, CA, US: The Milken Institute, 2007. Disponibile sul sito: http://assets1c.milkeninstitute.org/assets/Publication/ResearchReport/PDF/chronic_disease_report.pdf. Accesso del 5/02/15.
- Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – results from the German rheumatological database. *German Collaborative Arthritis Centers*. *J Rheumatol*. 2000;27(3):613-22.
- Borman P, Toy GG, Babaoğlu S, et al. A comparative evaluation of quality of life and life satisfaction in patients with psoriatic and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(3):330-34.
- Uhlig T, Loge JH, Kristiansen IS, et al. Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1241-7.
- Lundkvist J, Kastang F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ*. 2008;8 (Suppl 2):549-60.
- Wiens A, Venson R, Correr CJ, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2010;30:339-53.
- Bansback N, Sizto S, Sun H, et al. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology*. 2009;219:209-18.
- Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:644-53.
- Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:265-74.
- Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG, et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther*. 2012;29:620-34.
- Lapadula G, Ferraccioli GF. Biosimilars in rheumatology: pharmacological and pharmacoeconomic issues. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:S102-6.



22. 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.
23. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510.
24. Borrás-Blasco J, Navarro Ruiz A. Dose modification of anti-TNF in rheumatoid arthritis and estimated economical impact: a review of observational studies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(1):71-9.
25. Moots RJ, Haraoui B, Matucci-Cerinic M, et al. Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: evidence from clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):26-34.
26. Harley CR, Frytak J R, Tandon N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximab, etanercept, or methotrexate. *Am J Manag Care*. 2003;9(6 suppl):S136-43.
27. Bonafede MM, Gandra SR, Fox KM, Wilson KL. Tumor necrosis factor blocker dose escalation among biologic naïve rheumatoid arthritis patients in commercial managed-care plans in the 2 years following therapy initiation. *J Med Econ*. 2012;15(4):1-9.
28. Fisher MD, Watson C, Fox KM, et al. Dosing patterns of three tumor necrosis factor blockers among patients with rheumatoid arthritis in a large United States managed care population. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(5):561-8.
29. Schabert VF, Bruce B, Ferrufino CF, et al. Disability outcomes and dose escalation with etanercept, adalimumab, and infliximab in rheumatoid arthritis patients: US-based retrospective comparative effectiveness study. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(4):569-80.
30. Ramírez-Herráiz E, Escudero-Vilaplana V, Alañón-Plaza E, et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4):559-65.
31. de la Torre I, Valor L, Nieto JC, et al. Anti-TNF treatments in rheumatoid arthritis: economic impact of dosage modification. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013;13(3):407-14.