

# **Economia Politica del Farmaco**

**Real World Evidence:  
dagli aspetti metodologici  
alle valutazioni**



## Editorial Board

---

**Claudio Jommi** (Dip. Scienze Farmaco - Univ. degli Studi del Piemonte Orientale, Novara e CERGAS-Univ. Bocconi, Milano)

**Pier Luigi Canonico** (Dir. Dip. Scienze Farmaco - Univ. degli Studi del Piemonte Orientale, Novara)

**Americo Cicchetti** (Dip. Scienze Economia e Gestione Aziendale - Univ. Cattolica Sacro Cuore, Roma)

**Giovanni Fattore** (Dir. Dip. Analisi delle Politiche e Management Pubblico e CERGAS-Univ. Bocconi, Milano)

**Carlo Lucioni** (HPS - Health Publishing & Services, Milano)

**Vittorio Mapelli** (Dip. Sanità Pubblica - Univ. degli Studi di Milano)

**Francesco Saverio Mennini** (CEIS Sanità, Facoltà di Economia - Univ. Tor Vergata, Roma)

**Andrea Messori** (Unità di HTA - Area Vasta Centro, Regione Toscana)

**Walter Ricciardi** (Direttore Istituto Igiene - Univ. Cattolica Sacro Cuore, Roma)

---

**Giovanni Ravasio** (Direttore Editoriale e Responsabile di "Economia & Politica del Farmaco")

**Editore:** Economia Sanitaria srl

Via Giuba, 17 - 20132 Milano - Tel 02/2611.3272

e-mail: [info@economiasanitaria.it](mailto:info@economiasanitaria.it) - [www.economiasanitaria.it](http://www.economiasanitaria.it)

**Economia  
Politica  
del Farmaco**

Registrazione presso il Tribunale di Milano n° 201 del 05/04/1997.

ISSN 1970-0474

È vietata la riproduzione o diffusione di qualunque parte della presente pubblicazione in qualsiasi forma e attraverso qualunque mezzo, elettronico o meccanico ivi comprese le fotocopie, la registrazione su nastro o con altri sistemi di memorizzazione informatica salvo previa autorizzazione scritta dell'Editore.

Settembre 2014

**Perchè abbiamo bisogno di “real world evidence”**

Aldo Pietro Maggioni

*Centro Studi Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), Firenze.....4*

**Analisi di “real world practice” nell’ambito delle  
Sindromi Coronariche Acute**

Aldo Pietro Maggioni

*Centro Studi Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), Firenze.....9*

**Il costo per responder del trattamento  
dell’Artrite Reumatoide con farmaci anti-TNF- $\alpha$ :  
esperienza monocentrica real-life**

Ennio Giulio Favalli

*Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano..... 16*

# Perchè abbiamo bisogno di “real world evidence”

Aldo Pietro Maggioni

Centro Studi Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), Firenze

## Abstract

*The scientific basis of recommendations is an important feature of clinical guidelines, and influences the degree to which they are followed in clinical practice. Recent experience assigned the highest evidence grading to randomized controlled trials (RCTs), that are the most appropriate methodology to assess the benefit/risk profile of a therapeutic intervention, but frequently not fully representative of the clinical population covered by the guideline recommendation. Along this line, what good can be considered the trials if the results are not applicable to the real-world patients and if, because of excessive expenses, they can be used to answer only a tiny fraction of our important clinical questions? Non-randomized prospective registries document the treatment and outcomes for consecutive patients in real world practice. Therefore, data are gained from a “real-world” selection of patients, many of whom would be excluded from RCTs, in a variety of clinical settings. Further, registries can survey large populations, providing a powerful scientific tool complementary to the evidences produced by RCTs.*

## Introduzione

Nella pratica clinica di tutti i giorni ben poco deriva dagli studi clinici controllati-randomizzati. Molto deriva dalla ricerca fisiopatologica e osservazionale che include, pure con metodologie molto diverse, gran parte dell'esplorazione scientifica in ambito sanitario.

Restringendo la nostra area di interesse alla ricerca clinica, e in particolare a quella cosiddetta “patient-oriented”, la ricerca osservazionale ha dominato la scena fino all'adozione dei trial controllati randomizzati (RCT) condotti in popolazioni di ampiezza adeguata come strumenti di misura affidabile dell'efficacia/sicurezza di procedure/interventi diagnostico-terapeutici. I vantaggi di questo approccio, che mette al riparo da bias non altrimenti evitabili, non sono ormai più in discussione. <sup>(1,2)</sup>

È importante che ciò sia chiaro perché molte riserve sulla ricerca osservazionale derivano dall'uso inappropriato dei suoi risultati in termini di prove di efficacia terapeutica. La storia della ricerca clinica nelle ultime decadi offre numerosi esempi sia di studi osservazionali che avevano mostrato quanto poi è stato confermato da RCT, sia di studi osservazionali che avevano suggerito l'utilità di trattamenti non confermata da RCT. <sup>(2-4)</sup>

In realtà, la ricerca osservazionale può essere considerata come complementare alla ricerca controllata randomizzata, ma non la può sostituire.

In ogni caso, il concetto ormai consolidato nella ricerca clinica è così sintetizzabile:

- gli studi osservazionali non sono lo strumento ideale per definire il profilo di beneficio/rischio di un trattamento perché hanno un difetto fondamentale: il loro disegno non è sperimentale;
- il trattamento o la procedura diagnostica non è assegnata in maniera casuale ma viene deliberatamente scelta dal medico responsabile per ogni singolo paziente;

- sebbene sia possibile aggiustare, con metodologie statistiche appropriate, per i vari fattori di confondimento, tali aggiustamenti non sono mai sufficientemente adeguati;
- solo lo RCT può produrre risultati affidabili e "unbiased" circa la efficacia/sicurezza di un trattamento;
- per questo motivo le linee guida considerano di categoria A le evidenze derivate da RCT o metanalisi di RCT e di categoria C i risultati che provengono dalla ricerca osservazionale.

Da qualche tempo però sono in discussione alcune concrete considerazioni circa la complessità, costi e rappresentatività degli RCT che finirebbero per limitarne valore scientifico e generalizzabilità alla pratica clinica di tutti i giorni. La domanda che, in sintesi, ci si pone è la seguente: possono studi costosi, complessi, condotti in assoluta coerenza con le linee guida ICH-GCP, con meccanismi di monitoraggio accuratissimi ma lontani da quello che normalmente si svolge nel mondo clinico e report sul profilo di sicurezza voluminosi e dettagliati, tali da diluire o oscurare i maggiori problemi di safety, essere veramente trasferibili alla pratica clinica quotidiana condotta su pazienti diversi e con modalità lontane da quelle artificiali dello RCT? E ancora, le evidenze prodotte in un contesto così artificiale sono trasferibili al mondo reale ottenendone gli stessi risultati? In altre parole, quanto affidabili sono i risultati degli RCT se non sono applicabili alla maggioranza dei pazienti ma solo a una loro piccola frazione?

La Tabella 1 propone un confronto fra le popolazioni tipiche degli RCT e quelle del mondo reale nell'ambito dello scompenso cardiaco. E' pensabile o siamo davvero certi che uno strumento terapeutico efficace e sicuro nella popolazione RCT, se trasferito alla popolazione generale, abbia lo stesso profilo di efficacia e soprattutto di sicurezza?

### PROFILO CLINICO DEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO INCLUSI IN RCT E PAZIENTI DEL MONDO REALE

Variabile	RCT	Mondo "reale"
Età media	57-64	70-75
Sesso M:F	4:1	1:1
FE >40%	criterio di esclusione	>40%
Fibrillazione atriale	20%	40%
Disfunzione renale severa	criterio di esclusione	20-30%
Comorbidità	criterio di esclusione	frequente
Dosaggio farmaco	a target	bassa
Compliance	alta	bassa
Durata del trattamento	1-3 anni	tutta la vita
Mortalità ad 1 anno	9-12%	25-30%

FE=frazione di eiezione

Tabella 1

## POSSIBILI OBIETTIVI DELLA RICERCA OSSERVAZIONALE

- Osservatorio prospettico di un universo di pazienti per valutare frequenza (incidenza, prevalenza), caratteristiche della popolazione, morbilità, mortalità, costi della patologia di interesse.
- Tracciare un profilo epidemiologico (stato di salute, qualità di vita) di una popolazione di pazienti e dei bisogni di salute soddisfatti/insoddisfatti.
- Valutare la praticabilità/trasferibilità nella pratica dei risultati della ricerca sperimentale controllata.
- Valutare l'aderenza alle linee guida esistenti e l'impatto della loro applicazione.
- Valutare i profili di cura e confrontare la resa di strategie assistenziali differenti.
- Sorveglianza di comportamenti adottati e risultati in gruppi di pazienti esclusi dai trial, e in quelli a più alto rischio di ricevere cure inappropriate.
- Monitorare e valutare comparativamente contenuti, risultati, costi delle diverse attività assistenziali.
- Evidenziare le aree di maggiore incertezza, con lo scopo di generare ipotesi da sperimentare nella ricerca, e/o che richiedono una migliore definizione di linee guida.
- Registrare la dinamica "naturale" dell'uso di strumenti terapeutici (applicazioni "off-label", riduzioni di uso a vantaggio di nuovi farmaci, ecc.).
- Studi educativi, induttivi di strategie terapeutiche, la cui efficacia documentata nella ricerca stenta ad entrare nella pratica.
- Studi caso-controllo. Le coorti di riferimento possono essere ottenute dai registri.
- Valutare la compliance ai trattamenti nel tempo in rapporto all'evolvere della situazione sociale e delle conoscenze specifiche.
- Identificare sottogruppi di pazienti a profili di rischio diversi (per eventi o effetti indesiderati).

Tabella 2

Un concetto innovativo di ricerca potrebbe essere invece così riassumibile:

- gli studi osservazionali (o di outcome) possono fornire non solo dati epidemiologici ma, se condotti in maniera metodologicamente appropriata, fornire delle evidenze complementari a quelle degli RCT in termini di effetti di un trattamento, in particolare su end-point sostanziali, come mortalità e morbilità;
- gli studi osservazionali (o di outcome) potrebbero essere l'ambiente ideale nel quale condurre ricerca clinica capace di migliorare la qualità delle cure facendo il più possibile coincidere la pratica clinica con la ricerca controllata.

Questo articolo ha lo scopo di descrivere alcuni aspetti metodologici della ricerca osservazionale e di fare un esempio concreto di analisi di “real world practice” nell'ambito delle Sindromi Coronariche Acute.

### Aspetti metodologici e obiettivi della ricerca osservazionale

La ricerca osservazionale ha metodologie proprie, ben definite, che possono variare in rapporto agli obiettivi che la ricerca si pone. Esistono pubblicazioni esaurienti di messa a punto metodologica della ricerca osservazionale ai quali si rimanda per approfondimenti.<sup>(4-7)</sup>

È comunque importante, nella logica di studi prospettici, a prescindere dallo specifico approccio metodologico utilizzato, che vengano rispettati alcuni criteri generali.

Devono essere predefiniti: 1) le ipotesi, le assunzioni e le attese; 2) le variabili che si considerano critiche; 3) i criteri di analisi; 4) le implicazioni che si intendono attribuire ai risultati.

In particolare è bene osservare una gerarchia nei criteri interpretativi che vede: in primo piano la coerenza-plausibilità clinico-epidemiologica dei risultati con le assunzioni, in secondo piano la rilevanza – entità degli effetti (outcome) – e delle loro implicazioni, e solo in terzo piano la significatività statistica relativa all'uno o all'altro degli end-point.

La Tabella 2 elenca una serie di possibili obiettivi della ricerca osservazionale condotta nella “real world practice”.

Focalizzando l'attenzione sulla valutazione degli effetti di interventi terapeutici, esistono inoltre varie possibilità di ricerca osservazionale nel mondo reale che può essere effettuata in associazione o in collegamento agli studi randomizzati. Ad esempio:

- *Registri di tutti i pazienti considerati (anche dei non inclusi) in un RCT.* La semplice elencazione dei pazienti informa sulla dimensione e sulle caratteristiche della popolazione studiata in rapporto al resto dell'universo di una certa malattia in un determinato setting clinico. Molti trial, i cui risultati vengono poi generalizzati, sono stati condotti arruolando percentuali ridottissime dei pazienti considerati. Il follow-up dei non inclusi completa il quadro conoscitivo dell'universo in rapporto a quello della popolazione arruolata dando una indicazione dell'impatto che il trattamento testato avrebbe una volta incorporato nella pratica clinica seguendo le indicazioni generali del trial. L'esperienza dice che in generale le popolazioni incluse nei trial sono a più basso rischio di eventi, con minore morbilità e più giovani di quelle non arruolate.<sup>(8)</sup>
- *Affiancare in parallelo alla popolazione randomizzata un'altra con le medesime caratteristiche ma seguita secondo la pratica clinica usuale,* nella quale il trattamento randomizzato nel trial è

applicato liberamente. Ovviamente questo disegno è applicabile solo per i trattamenti già in uso. Un esempio brillante è stata la conduzione in parallelo del trial e del registro BARI,<sup>(9,10)</sup> nei quali si intendeva verificare gli effetti della rivascolarizzazione coronarica percutanea e chirurgica in pazienti diabetici con coronaropatia. È interessante osservare che i risultati del trial e del registro sono stati diversi. Mentre nel primo la rivascolarizzazione chirurgica è risultata nettamente preferibile, nel secondo le differenze sono risultate molto minori. Una interpretazione è stata che i criteri di scelta del trattamento applicati dai medici nella pratica clinica includevano variabili poco standardizzabili ma prognosticamente significative. Per inciso, i risultati del trial randomizzato hanno portato a un “clinical alert” dell’American College of Cardiology sull’opportunità di trattare chirurgicamente (e non con procedure interventistiche coronariche) i diabetici coronaropatici, che in una verifica osservazionale condotta 4 anni dopo è risultata del tutto disattesa dai cardiologi statunitensi.

- Verificare se l’efficacia di procedure terapeutiche complesse o organizzativamente impegnative, dimostrata in RCT, è *trasferibile alla pratica clinica*. Un esempio tipico di divergenza dei risultati – positivi nei RCT, neutri in studi osservazionali – sono state le prime ricerche sull’angioplastica primaria nell’infarto miocardico acuto. A condizionare il risultato della procedura qui convergono fattori diversi, del tutto indipendenti tra loro, difficilmente standardizzabili e fortemente legati a caratteristiche locali, come i tempi di decisione e di trasporto dei pazienti, l’efficienza organizzativa degli ospedali, l’abilità tecnica degli operatori e il percorso di cura successivo alla procedura. Tutti fattori molto più eterogenei e difficilmente standardizzabili sia nella pratica clinica che nei trial, cui partecipano generalmente gruppi interessati e per lo più esperti.<sup>(11-13)</sup>
- L’implementazione di strategie terapeutiche nuove è notoriamente lenta e parziale (meno praticata negli anziani, nelle forme instabili, da certe fasce di prescrittori meno aggiornati o meno esperti, ecc.). *Studi osservazionali a carattere esplorativo/induttivo* possono essere utili in queste situazioni. Si tratta peraltro di tecniche ben note all’industria farmaceutica, che organizza spesso studi chiamati osservazionali con intenti puramente promozionali. Un esempio di studio osservazionale pianificato con esplicito intento induttivo è lo studio BRING-UP condotto in Italia dall’Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) negli anni 1999-2002 per incrementare l’uso dei betabloccanti nello scompenso cardiaco.<sup>(14)</sup>

Lo studio BRING-UP è un esempio di quanto la “partecipazione” a iniziative di ricerca, piuttosto che l’educazione passiva attraverso qualunque strumento di comunicazione,<sup>(15)</sup> consenta la penetrazione e l’incorporazione nella pratica clinica dei processi diagnostico-terapeutici appropriati.

- Come un farmaco viene incorporato nella pratica clinica dipende da vari fattori. Rilevanti sono le indicazioni delle linee guida ed i criteri di rimborsabilità. Queste due condizioni sono per lo più legate, rigidamente, alle caratteristiche delle popolazioni nelle quali i farmaci sono stati testati e provatamente efficaci. Tuttavia è frequente che l’impiego dei farmaci nel mondo reale venga rimodellato sia estendendolo a situazioni nelle quali non è specificamente indicato sia non usandolo in tutti coloro nei quali è indicato. Da qui l’opportunità di studi osservazionali che descrivano e misurino *l’uso reale dei farmaci e dei device* nella pratica clinica.



## ANALISI DI "REAL WORLD PRACTICE" NELL'AMBITO DELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE

La tradizione della ricerca collaborativa italiana nelle Sindromi Coronariche Acute comincia a metà degli anni '80. I primi quattro studi GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) hanno riguardato infatti l'infarto miocardico.<sup>(16-19)</sup> In fase acuta i primi due, in fase subacuta il terzo, il post-infarto il quarto, definito specificamente GISSI Prevenzione.

Negli anni '80 in parallelo agli studi di intervento vista l'importanza vitale del tempo pre-terapeutico che il GISSI-1 aveva chiaramente dimostrato, è stato condotto un largo studio osservazionale con lo scopo di analizzare il processo di decisione e di soccorso ai pazienti con infarto acuto nel mondo reale nel tentativo di renderlo più efficiente e rapido.<sup>(20)</sup> In seguito, un altro studio osservazionale è stato condotto in 65 centri rappresentativi della realtà nazionale – il GISSI-Prognosi<sup>(21)</sup> – per verificare il percorso valutativo e terapeutico dei pazienti post-infartuati dopo che il GISSI-2, includendo nel disegno dello studio la stratificazione prognostica alla dimissione ospedaliera o subito dopo, aveva introdotto nella pratica clinica questa prassi, prima del tutto ignorata.<sup>(22)</sup> Negli anni '90 la rivascolarizzazione coronarica era in larga parte chirurgica e fortemente dipendente dalle disponibilità locali di strutture operative; inoltre le linee guida erano meno frequenti e la loro diffusione era meno capillare di oggi. Il problema dell'appropriatezza della rivascolarizzazione coronarica includeva molte variabili, di origine sia culturale che organizzativa. In questo contesto furono condotti due studi di outcome in Lombardia, per registrare e discutere la realtà corrente tra cardiologi, cardiocirurghi e autorità sanitarie regionali.<sup>(23)</sup>

Negli anni 2000, con l'apparire dell'angioplastica coronarica come procedura terapeutica nell'infarto miocardico acuto, lo scenario di approccio organizzativo e logistico alla malattia cambiò radicalmente e si pose il problema di verificare e in qualche modo guidare il processo di incorporazione dei nuovi percorsi diagnostico-terapeutici. Sono stati quindi condotti quattro studi osservazionali di outcome nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta con e senza soprasslivellamento del tratto ST (BLITZ-1, 2 e 4,<sup>[24-26]</sup> e MISTRAL<sup>[11]</sup>), che delinearono epidemiologia e comportamenti medici in rapporto alle disponibilità tecnologico-logistiche della rete ospedaliera nazionale nell'ambito della emergenza cardiologica.

Recentemente, per avvicinarsi ancora di più alla "real world evidence" è stata iniziata una attività di valutazione clinico-epidemiologica dei dati correnti di tipo amministrativo che rappresentano davvero la totalità della popolazione con specifiche patologie di determinate aree geografiche italiane. La Tabella 3 evidenzia come siano diverse le caratteristiche cliniche e le modalità di trattamento di pazienti con Sindromi Coronariche Acute inclusi (a) in un recente trial clinico randomizzato, il TRA 2P-TIMI 50,<sup>(27)</sup> (b) in un registro cardiologico condotto dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, il MANTRA<sup>(28)</sup> e (c) nell'Osservatorio ARNO,<sup>(29,30)</sup> che si avvale di dati correnti di tipo amministrativo.

Dalla Tabella 3 si evince chiaramente come la popolazione di pazienti inclusa nell'Osservatorio ARNO abbia caratteristiche cliniche di maggiore gravità rispetto a quelle del registro specialistico MANTRA e ancora più severe rispetto al trial clinico TRA 2P-TIMI 50. Ne consegue che la mortalità ospedaliera risulta essere più che doppia nell'Osservatorio ARNO rispetto a quella del registro MANTRA.

**CONFRONTO DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE E DI TRATTAMENTO  
DI PAZIENTI CON SINDROME CORONARICA ACUTA  
INCLUSI IN REGISTRI CLINICI, RCT E REGISTRI AMMINISTRATIVI**

	ARNO 2008 (n. 7082)	MANTRA 2009 (n. 6394)	TRA 2P-TIMI 50 (n. 26449)
Età >70 anni, %	61	42	18
Donne, %	36	30	24
Ipertensione trattata, %	77	58	68
Diabete, %	25	27	25
BPCO, %	9	9	NA
Depressione, %	14	-	NA
Antiaggreganti, %	79.0	97.9	98.2
ACE-Inibitori, %	56.7	63.4	74.2
Statine, %	55.4	89.8	91.0
Betabloccanti, %	45.0	77.0	80.0
Omega 3, %	11.7	25.7	NA
Mortalità intraospedaliera, %	7.3	3.3	NA

*BPCO=broncopneumopatia cronica ostruttiva*

Tabella 3

E' chiaro che risultati ottenuti in un contesto specialistico potrebbero non essere trasferibili tout court al mondo reale così diverso in termini di caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti. La Tabella 4 riporta forze e debolezze dei due diversi contesti nei quali i dati sono stati raccolti.

**FORZE E DEBOLEZZE DI REGISTRI CLINICI, RCT E REGISTRI AMMINISTRATIVI**

**Registri clinici/RCT**

**Registri amministrativi**

Migliore definizione diagnostica

Diagnosi basate su diagnosi di dimissione o su pattern prescrittivi

Ricchezza di variabili cliniche

Povertà di variabili cliniche

Presenza di dati strumentali che consentono di valutare end-point fisiologici

Assenza di informazioni su misure ricavate da dati di laboratorio e/o strumentali

Follow-up spesso incompleti

Completezza di informazioni su prescrizioni, ospedalizzazioni nel follow-up

Punto di vista limitato agli specialisti coinvolti=scarsa rappresentatività

Universalità delle popolazioni oggetto di valutazione

Outcome in genere più favorevoli

Outcome più sfavorevoli data la eterogeneità delle popolazioni incluse

Tabella 4

Di particolare interesse è la valutazione all'interno dell'Osservatorio ARNO dell'utilizzo dei farmaci raccomandati dalle linee guida, come le statine. Da un'analisi dell'anno 2010, su una popolazione di circa 3 milioni di abitanti, 7638 (0,3%) soggetti sono stati ricoverati per Sindromi Coronariche Acute.

Al momento della dimissione, al 74% dei pazienti veniva prescritta una statina, percentuale inferiore a quella generalmente ri-

scontrata nei registri specialistici (nel 41% dei casi il trattamento veniva iniziato per la prima volta dopo l'episodio coronarico, nel 33% dei casi le statine erano già prescritte prima dell'evento clinico). La Figura 1 riporta il tipo di statina utilizzata e la relativa percentuale di spesa. L'atorvastatina risulta essere quella più utilizzata. Nella Tabella 5 sono riportati i costi delle statine nel corso degli anni 2010-2013, dai quali si può chiaramente evincere come i costi per il farmaco più prescritto, l'atorvastatina, si riducano considerevolmente nel 3° anno di follow-up, in relazione alla scadenza della copertura brevettuale per questo principio attivo.

### REAL WORLD EVIDENCE NELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE: TIPO DI STATINA PRESCRITTA E RELATIVA PERCENTUALE DI SPESA

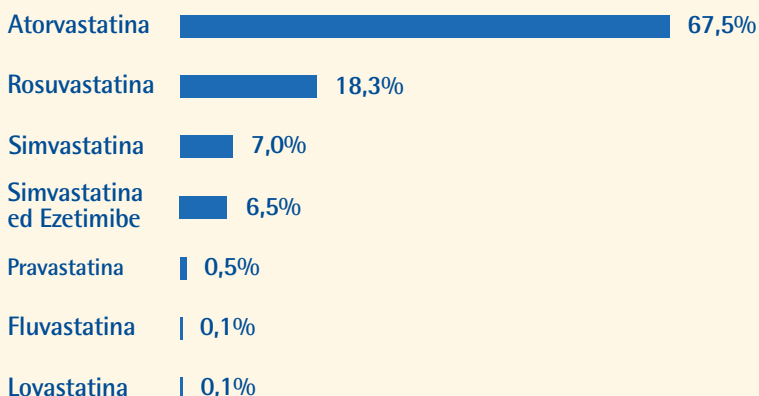


Figura 1

### REAL WORLD EVIDENCE NELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE: COSTI DELLE STATINE NEL TEMPO

Principio attivo	Spesa media per trattato (€)		
	1° anno di follow-up (2010/2011)	2° anno di follow-up (2011/2012)	3° anno di follow-up (2012/2013*)
Simvastatina	104,73	83,39	72,14
Lovastatina	83,48	159,97	201,14
Pravastatina	83,49	99,66	103,78
Fluvastatina	99,71	118,72	113,66
Atorvastatina	435,59	338,50	123,48
Rosuvastatina	313,26	364,82	341,24
Simvastatina ed Ezetimibe	543,90	580,71	547,58

\* 11 mesi per il 2013

Tabella 5

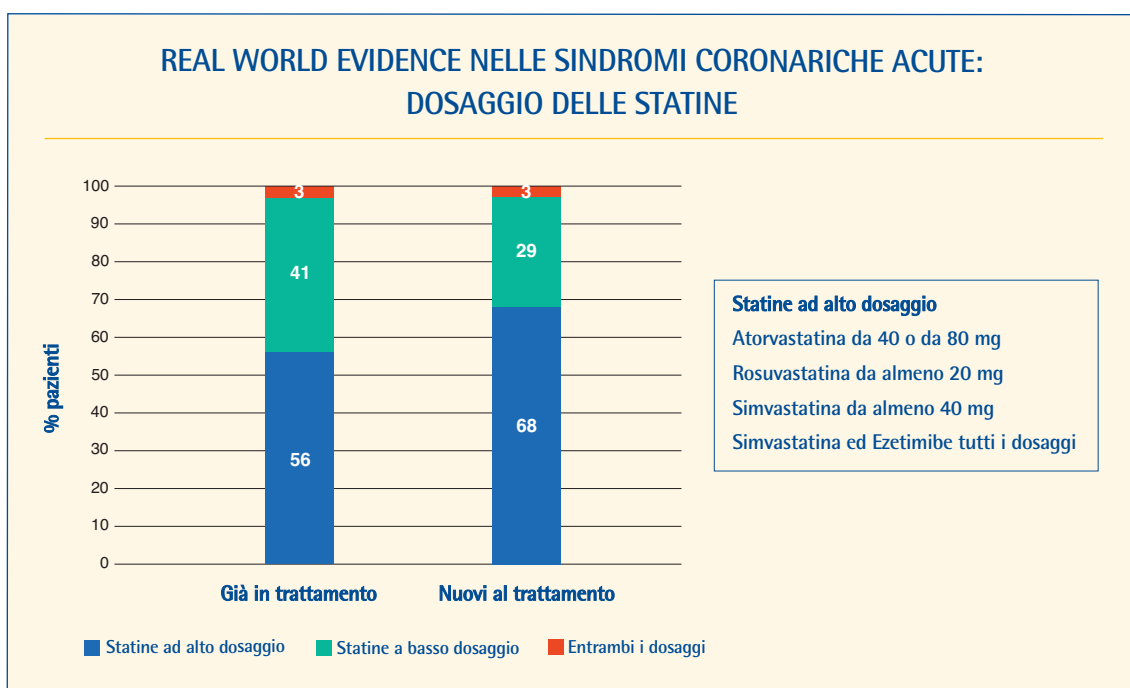


Figura 2

Un aspetto clinicamente molto rilevante è il dosaggio prescritto delle statine. Le linee guida internazionali raccomandano di utilizzare subito dopo una Sindrome Coronarica Acuta un dosaggio elevato, cosa che nella pratica clinica avviene non universalmente, almeno da quanto si evince dai dati dell'Osservatorio ARNO (Figura 2). Un discorso analogo vale per la continuità prescrittiva del trattamento: le linee guida suggeriscono un trattamento continuativo senza

**REAL WORLD EVIDENCE NELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE (SCA):  
COSTO ANNUALE PER OGNI SINGOLO PAZIENTE**

Spesa media per unità di popolazione	Pazienti con SCA (n. 7638)	Pazienti con SCA e trattati con statine nel follow-up (n. 5634)
<b>Spesa media per unità di popolazione Farmaceutica Totale (FT) + Ricoveri (SDO) + Specialistica (SPA)</b>	<b>€ 14.024</b>	<b>€ 15.277</b>
Spesa media per unità di popolazione FT	€ 1.461 (10,4%)	€ 1.768 (11,6%)
- per statine	€ 288 (2,0%)	€ 391 (2,6%)
- per altri farmaci	€ 1.172 (8,4%)	€ 1.377 (9,0%)
Spesa media per unità di popolazione SDO	€ 12.187 (86,9%)	€ 13.082 (85,6%)
Spesa media per unità di popolazione SPA	€ 376 (2,7%)	€ 427 (2,8%)

Tabella 6

interruzioni. Nella pratica clinica il 18% dei pazienti non riceve un'ulteriore prescrizione di statine al 6° mese dalla Sindrome Coronarica Acuta, mentre ai 12 mesi la percentuale di non aderenza sale al 24%. In sostanza le linee guida vengono disattese nella pratica per quanto riguarda la percentuale di pazienti trattati, il dosaggio prescritto e la continuità prescrittiva.

I costi globali di un paziente ricoverato nel 2010 nelle ASL dell'Osservatorio ARNO per Sindrome Coronarica Acuta sono riportati nella Tabella 6. La gran parte della spesa è dovuta, come atteso, alla prima ospedalizzazione e alle successive re-ospedalizzazioni (circa il 60% dei pazienti ha necessità di una nuova ospedalizzazione nell'anno che segue il primo ricovero, e non solo per cause cardiovascolari), attorno al 10% la spesa è dovuta ai farmaci, per 2.7% la spesa è attribuibile alle prestazioni specialistiche, incluse le analisi di laboratorio.

In sintesi, **dalla analisi dell'Osservatorio ARNO, relativa ai ricoveri per Sindromi Coronariche Acute** nel 2010, si può concludere:

- le Sindromi Coronariche Acute avvengono nel 3,0‰ circa degli adulti assistibili;
- l'età avanzata e il sesso femminile risultano essere più frequenti rispetto a quelli osservati nei trial clinici;
- la mortalità intra-ospedaliera è risultata essere del 7,1%, oltre il doppio di quella riportata nei registri specialistici;
- nel mondo reale le terapie raccomandate dalle linee guida vengono prescritte meno frequentemente che nei trial clinici;
- nel corso del follow-up, la probabilità di essere ricoverati nuovamente è superiore al 60% dei casi, e solo in un terzo di questi la causa è una nuova Sindrome Coronarica Acuta;
- i costi per il SSN sono determinati prevalentemente dai ricoveri ospedalieri.

## Conclusioni

La ricerca osservazionale è uno strumento fondamentale per tentare di comprendere nella sua interezza la realtà clinica di tutti i giorni, così diversa da quella del mondo, obbligatoriamente meno rappresentativo, della ricerca randomizzata controllata. La conduzione di registri specialistici, e meglio ancora una interpretazione clinico-epidemiologica dei dati correnti di tipo amministrativo, pur con i suoi dichiarati limiti, può risultare di estrema utilità per definire, in maniera complementare alla ricerca controllata, la "real world evidence" delle patologie più complesse e di grande assorbimento di risorse.

Nello specifico, perché abbiamo bisogno di "real world evidence"? Per valutare l'applicabilità e l'applicazione della *Evidence Based Medicine*, per identificare le aree nelle quali i trattamenti della pratica clinica sono sub-ottimali, per identificare le aree nelle quali è necessario pianificare progetti formativi, per avere riferimenti affidabili circa il carico economico determinato dalle diverse componenti assistenziali e infine per generare ipotesi di ricerca. Se il contesto ideale per comprendere la "real world evidence" è quello di disporre di dati amministrativi arricchiti da poche variabili cliniche di grande rilevanza, e molto significative per la patologia studiata, il sogno è quello di poter utilizzare nel futuro questo contesto ideale come strumento per la conduzione di trial clinici.<sup>(31-32)</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Devereaux PJ, Yusuf S. The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence-based decision making. *J Intern Med* 2003;254:105-13.
2. Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet* 2001;357:373-80.
3. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878-86.
4. Concato J, Shah N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.
5. MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet* 2001;357:455-62.
6. Klungel OH, Martens EP, Psaty BM, et al. Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1223-31.
7. Tavazzi L, Tognoni G, Maggioni AP. Observational research: a fundamental tool for clinical practice. *Ital Heart J Suppl* 2005;6:682-9.
8. Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J* 2004;25:1911-9.
9. Srinivas VS, Brooks MM, Detre KM, et al. Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease: a comparison of the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) study. *Circulation* 2002;106:1627-33.
10. Frye RL, Brooks MM, Nesto RW, Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Gap between clinical trials and clinical practice: lessons from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2003;107:1837-9.
11. Steffenino G, Santoro GM, Maras P, et al, for the MISTRAL Study Investigators. In-hospital and one-year outcomes of patients with high-risk acute myocardial infarction treated with thrombolysis or primary coronary angioplasty. *Ital Heart J* 2004;5:136-45.
12. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1253-60.
13. Danchin N, Vaur L, Genes N, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": one-year results from a nationwide French survey. *Circulation* 1999;99:2639-44.
14. Maggioni AP, Tavazzi L. Introducing new treatments in clinical practice: the Italian approach to beta-blockers in heart failure. *Heart* 1999;81:453-4.
15. Julian DG. Translation of clinical trial into clinical practice. *J Intern Med* 2004;255:309-16.
16. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986;1:397-402.
17. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1990;336:65-71.
18. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115-22.
19. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
20. GISSI-Avoidable Delay Study Group. Epidemiology of avoidable delay in the care of patients with acute myocardial infarction in Italy. A GISSI-generated study. *Arch Intern Med* 1995;155:1481-8.
21. Maggioni AP, Tavazzi L, Fabbri G, et al. Epidemiology of post-infarction risk stratification strategies in a country with a low volume of revascularization procedures. GISSI-Prognosis Investigators. *Eur Heart J* 1998;19:1784-94.
22. Tavazzi L, Volpi A. Remarks about postinfarction prognosis in light of the experience with the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) trials. *Circulation* 1997;95:1341-5.
23. Valagussa F, Maggioni AP, Valagussa L, Filardo G, Mura G, Liberati A. L'appropriatezza della indicazione al by-pass aorto-coronarico e alla angioplastica coronarica: i risultati di uno studio osservazionale prospettico in Regione Lombardia. *G Ital Cardiol* 1997;27:1264-70.
24. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al.; BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003;24:1616-29.
25. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al.; BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006;27:393-405.
26. Olivari Z, Steffenino G, Savonitto S, et al. The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: the "BLITZ 4 qualità" project for performance measurement. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:143-52.
27. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al.; TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404-13.

28. Casella G, Di Pasquale G, Oltrona Visconti L, et al.; MANTRA Investigators. Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research study focused on the use of ANTithRombotic Agents: the MANTRA registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:27-34.
29. Maggioni AP, Rossi E, Cinconze E, et al.; ARNO Cardiovascular Observatory. Outcomes, health costs and use of antiplatelet agents in 7082 patients admitted for an acute coronary syndrome occurring in a large community setting. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013;27:333-40.
30. Roggeri DP, Roggeri A, Rossi E, Cinconze E, De Rosa M, Maggioni AP; ARNO Cardiovascular Observatory. Direct healthcare costs and resource consumption after acute coronary syndrome: a real-life analysis of an Italian subpopulation. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Mar 20. [Epub ahead of print]
31. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al.; TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1587-97.
32. Lauer MS, D'Agostino RB Sr. The randomized registry trial - the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med* 2013;369:1579-81.

# Il costo per responder del trattamento dell'Artrite Reumatoide con farmaci anti-TNF- $\alpha$ : esperienza monocentrica real-life

Ennio Giulio Favalli

Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

## Abstract

**Background:** The goal of the treatment of rheumatoid arthritis (RA) is to stop joint damage in order to prevent disability and disease-related direct and indirect costs. TNF- $\alpha$  inhibitors (TNFi) have been shown to be effective in treating RA, but to date no head-to-head study has been performed to compare the clinical efficacy and costs of therapy with etanercept (ETN), infliximab (IFX), and adalimumab (ADA).

**Objectives:** To assess the comparative clinical effectiveness and cost-per-responder of ETN, IFX and ADA for the treatment of RA in a setting of clinical practice.

**Methods:** RA patients treated with ETN, IFX or ADA as first-line biological therapy between 1999 and 2012 were included in this cohort retrospective study. After adjusting for propensity scores, 24-month clinical response according to EULAR criteria and proportion of patients achieving low disease activity (LDA) and remission were compared in the 3 treatment arms by using the McNemar's test. Data on biological drug consumption were collected and the annual treatment cost for each TNFi was calculated. Cost-per-EULAR responder, cost-per-LDA and cost-per-remission were compared among ETN, IFX and ADA.

**Results:** The analysis included 513 RA patients (mean disease duration 11.3 years) treated with a TNFi (IFX=189, ETN=156, and ADA=168). The EULAR clinical response (good+moderate) was similar in the 3 groups (ETN=61.8%, IFX=57.2%, ADA=55.4%), whereas more patients receiving ETN achieved LDA (45.1%) and remission (22.6%) compared with patients treated with IFX (34%,  $p=0.002$ ; 15.5%,  $p=0.01$ , respectively) and ADA (33.9%,  $p=0.001$ ; 19.6%,  $p=0.04$ , respectively). The cost-per-EULAR responder was significantly lower for IFX (€ 32.871,38) compared with both ETN (€ 40.177,62) and ADA (€ 43.506,54). ADA showed the highest cost-per-LDA (€ 69.288,20) compared with both ETN (€ 53.570,16) and IFX (€ 55.199,11). The lower cost-per-remission was obtained with ETN (€ 110.201,48) compared with both IFX (€ 121.898,03) and ADA (€ 120.695,57).

**Conclusions:** In this real-life population of long-standing RA patients, the efficacy analysis showed an overall better clinical response with ETN, but IFX showed the lowest cost-per-EULAR responder, with a cost-per-LDA similar to ETN, suggesting IFX as the cheapest TNFi.

## Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia sistemica cronica a patogenesi autoimmune ed eziologia ignota, caratterizzata principalmente da un interessamento flogistico delle articolazioni sinoviali in grado di causarne potenzialmente la progressiva distruzione e deformazione.



La prevalenza mondiale della malattia varia tra l'1 e il 2% della popolazione,<sup>(1,2)</sup> mentre in Italia secondo i dati più recenti è stimata tra lo 0.19% e lo 0.72%, pari ad un numero di pazienti affetti compreso tra 250.000 e 300.000.<sup>(3,4)</sup>

Se non trattata adeguatamente, l'AR porta in una quota considerevole di casi allo sviluppo di disabilità, che in una prima fase della malattia è determinata dal coinvolgimento infiammatorio delle sedi interessate, mentre sul lungo periodo è causata principalmente dalla perdita di funzionalità irreversibile delle articolazioni colpite.<sup>(5)</sup> Inoltre i pazienti affetti da AR presentano una ridotta aspettativa di vita rispetto alla popolazione generale,<sup>(6)</sup> soprattutto per via di un incremento dell'incidenza di patologie cardiovascolari indotto da un processo di aterosclerosi accelerata.<sup>(7,8)</sup>

In termini socio-economici, il peso dell'AR ricade sul paziente stesso, sui suoi familiari e sulla società nella forma di un sensibile incremento dei costi diretti (trattamenti farmacologici, chirurgici e riabilitativi, visite mediche, ospedalizzazione, indagini strumentali, spese di trasporto) e soprattutto dei costi indiretti di malattia (legati invece alla perdita di produttività e di capacità lavorativa, con conseguente ritiro prematuro dal lavoro).<sup>(9,10)</sup> Sebbene gli studi di cost-of-illness mirati a quantificare l'effettivo burden of disease dell'AR abbiano fornito finora risultati alquanto controversi per via delle diverse caratteristiche delle popolazioni studiate e delle differenti metodologie di analisi,<sup>(11,12)</sup> il dato comune rimane invariabilmente la netta predominanza dei costi indiretti su quelli diretti.<sup>(13)</sup>

In Italia il costo socio-economico della gestione dei pazienti affetti da AR calcolato con riferimento al 1999 è stato stimato in circa 1.600 milioni di euro/anno (rispettivamente 1.210 milioni per i costi indiretti e 380 milioni per quelli diretti), pari a oltre € 12.000/paziente/anno, con una correlazione diretta tra l'incremento dei costi associati alla malattia e il grado di disabilità misurata attraverso l'Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ).<sup>(14)</sup> Sulla base di una rivalutazione del 2003, l'AR in Italia assorbe risorse per più di 3,5 miliardi di euro/anno, dimensione che rende indispensabile affrontare la patologia anche sotto l'aspetto di impatto economico oltre che clinico.<sup>(15)</sup>

In base alle più recenti raccomandazioni internazionali, l'attuale goal del trattamento dell'AR è rappresentato dal rapido raggiungimento di un buon controllo di malattia e dal mantenimento nel tempo di una condizione di remissione clinica, al fine di prevenire l'evoluzione della malattia e di contenerne gli effetti in termini di disabilità e di costi sociali.<sup>(16,17)</sup> Il raggiungimento di questo target è stato reso certamente più plausibile dall'uso sistematico nella pratica clinica, fin dalle fasi più precoci della malattia, di farmaci sintetici in grado di rallentare la progressione del danno articolare (i cosiddetti Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs [DMARDs]), tra cui in particolare methotrexate (MTX), leflunomide e sulfasalazina,<sup>(18)</sup> anche se la svolta che ha reso davvero realistico il raggiungimento della remissione clinica in una quota significativa di pazienti è stata l'introduzione, a partire dalla fine degli anni '90, dei DMARDs biologici, che sono anticorpi monoclonali o recettori di sintesi dotati di un target biologico specifico all'interno del processo patogenetico della malattia. Il primo, e tuttora più significativo, dei target biologici impiegati per la terapia dell'AR è stato il tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), cui hanno fatto seguito altre

citochine pro-infiammatorie (quali interleuchina-1 e interleuchina-6) e cellule del sistema immunitario (quali i linfociti B e T).<sup>(19)</sup>

Ad oggi l'impiego degli inibitori del TNF- $\alpha$ , in particolar modo quelli di più vecchia commercializzazione come infliximab (IFX), etanercept (ETN) ed adalimumab (ADA), è supportato da una vera e propria messe di dati che derivano da molteplici trials clinici randomizzati (RCTs)<sup>(20-25)</sup> e dai risultati di studi osservazionali basati su registri locali e nazionali.<sup>(26,27)</sup> Tuttavia tutti questi strumenti, pur utili nella dimostrazione di una superiorità dei farmaci biologici rispetto ai DMARDs sintetici, per loro caratteristiche strutturali forniscono pochissime informazioni circa il confronto tra i diversi agenti anti-TNF- $\alpha$  al momento disponibili, la cui efficacia clinica, per come emerge dai RCTs, sembra essere assolutamente sovrapponibile per lo meno nel breve termine. Parallelamente, l'utilizzo sempre più massivo nella pratica clinica ha ovviamente ancora di più focalizzato l'attenzione della comunità reumatologica internazionale sul versante farmacoeconomico, in ragione del costo significativamente più elevato di questa nuova classe farmacologica se paragonata con la spesa relativamente contenuta dei DMARDs sintetici; e per questo hanno iniziato a moltiplicarsi anche le segnalazioni in letteratura di studi volti ad analizzare l'impatto dei farmaci anti-TNF- $\alpha$  sulla spesa sanitaria, che sembrano dimostrarne la costo-utilità pur a fronte di un costo di acquisto più elevato.<sup>(28,29)</sup> In mancanza di dati di confronto head-to-head tra gli inibitori del TNF- $\alpha$ , anche l'aspetto economico relativo ai diversi costi di acquisto rapportati all'efficacia dei differenti prodotti può rappresentare un elemento molto utile per operare la scelta di un agente biologico nella pratica clinica quotidiana.

In quest'ottica, questo studio si propone di valutare il costo per paziente responder a 2 anni di infliximab, etanercept ed adalimumab in un contesto real-life fornito da un registro locale, dal quale poter ricavare dati circa l'effettivo tasso di risposta clinica e il reale consumo di farmaco biologico nella pratica clinica quotidiana, comparando tra loro i 3 farmaci anti-TNF- $\alpha$  più impiegati nella pratica clinica.

## Materiali e metodi

**Pazienti.** Tutti i dati relativi ai pazienti trattati tra l'ottobre 1999 e il luglio 2014 con farmaci biologici per tutte le indicazioni reumatologiche (AR, artropatia psoriasica, spondilite anchilosante) c/o il Dipartimento di Reumatologia dell'Istituto Ortopedico Gaetano Pini sono stati raccolti in un registro locale, approvato dal Comitato Etico dell'Istituto. Limitatamente all'AR, sono stati inclusi nel database tutti i pazienti con più di 18 anni di età, che avessero fornito un consenso informato al trattamento dei loro dati, che avessero ricevuto almeno una linea di terapia biologica e che rispondessero ai seguenti criteri di arruolamento: i) diagnosi di AR formulata in base ai criteri rivisitati dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1987<sup>(30)</sup> o ai criteri classificativi ACR/EULAR del 2010;<sup>(31)</sup> ii) fallimento di almeno una precedente linea di terapia con DMARDs sintetici (compreso MTX, se non controindicato); iii) AR attiva definita da un Disease Activity Score 28 (DAS28) >3.2. Per questo studio, l'analisi è stata limitata ai primi 3 anti-TNF- $\alpha$  commercializzati con l'indicazione per il trattamento dell'AR (IFX, ETN e ADA), per i quali i dati disponibili sono risultati numericamente più consistenti. Al fine di garantire

un periodo di follow-up minimo di almeno 24 mesi, sono stati inclusi solo i pazienti che avevano ricevuto la prima somministrazione di farmaco biologico entro e non oltre il 30/06/2012.

**Dati clinici.** Il database include, per ogni paziente arruolato, dati demografici (età, sesso, durata di malattia) e relativi al trattamento concomitante a quello biologico (in particolare MTX e corticosteroidi). Al basale e ad ogni checkpoint semestrale vengono inoltre raccolti dati clinici e di laboratorio utili per la valutazione della risposta alla terapia, quali DAS28, Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), HAQ, valutazione del grado di attività di malattia su scala visuale analogica da parte del paziente (VAS paziente) e del medico (VAS medico), positività del fattore reumatoide (RF) e degli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA), livelli di velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva (PCR). La risposta clinica in ognuno dei 3 gruppi di trattamento è stata valutata a 24 mesi in base ai criteri di risposta EULAR,<sup>(32)</sup> che sono stati impiegati anche per determinare la quota di soggetti in remissione clinica (definita da un DAS28<2.6) e in bassa attività di malattia (low disease activity [LDA], definita da un DAS28<3.2). I pazienti che hanno sospeso il trattamento prima del termine del periodo di follow-up di 2 anni per inefficacia o insorgenza di eventi avversi sono stati classificati come non-responders alla terapia, mentre quelli che sono risultati persi al follow-up per ogni altra ragione prima dei 24 mesi sono stati esclusi dalla valutazione finale.

**Trattamento.** L'impiego dei 3 farmaci anti-TNF- $\alpha$  nei pazienti inclusi nel database è avvenuto sempre in conformità con gli schemi posologici riportati nelle schede tecniche dei 3 prodotti, riassunti nella tabella 1. Per quanto concerne i due farmaci sottocutanei, è prevista la somministrazione di 50 mg/settimana di ETN (in un'unica soluzione o refratti in 25 mg x 2/settimana) e di 40 mg ogni 2 settimane di ADA. E' prevista inoltre solo per ADA la possibilità di una dose-escalation a 40 mg ogni settimana in caso di risposta clinica insufficiente, mentre non è consentito alcun adeguamento posologico per ETN. Per quanto riguarda IFX (dispensato in flaconi da 100 mg), lo schema impiegato varia in rapporto al peso del paziente, alla dose pro-kg prescritta ad ogni infusione (da un minimo iniziale di 3 mg/kg ad un massimo di 7.5 mg/kg) ed all'intervallo di somministrazione tra le infusioni (da un minimo di 4 ad un massimo di 13 settimane). La posologia di partenza raccomandata per tutti i pazienti è di 3 mg/kg, con una dose di carico che prevede la somministrazione ravvicinata delle prime 3 infusioni (tempo 0, 15 e 45 giorni), seguita da una fase di mantenimento nella quale l'intervallo di assunzione iniziale è di 8 settimane, con possibilità di successivo aumento o riduzione in rapporto alle esigenze cliniche. E' stato definito come "dose-escalation" un incremento rispetto alla posologia raccomandata iniziale della dose di IFX di almeno 0.5 mg/kg e/o una riduzione dell'intervallo di infusione di almeno 7 giorni, in almeno 3 somministrazioni consecutive.

**Dati economici.** La valorizzazione dei costi associati al trattamento con i 3 farmaci anti-TNF- $\alpha$  in analisi è stata condotta partendo dai reali schemi posologici registrati per ogni paziente nel database e rapportandoli al costo ex-factory negoziato unitario di acquisto di una singola fiala

### SCHEMI POSOLOGICI DEI PRINCIPALI FARMACI BIOLOGICI ANTI-TNF- $\alpha$ PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE E RELATIVI COSTI UNITARI

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Formulazione	Flaconi 100 mg	Siringhe/penne 50 mg	Siringhe/penne 40 mg
Schema posologico	3 mg/kg ogni 8 settimane	50 mg ogni 7 giorni	40 mg ogni 14 giorni
Dose di carico	Infusioni al tempo 0, 15, 45 giorni	No	No
Dose escalation	Fino a 7.5 mg/kg e fino a una infusione ogni 4 settimane	No	Riduzione intervallo di somministrazione a 7 giorni
Costo unitario	€ 442,93	€ 239,39	€ 465,89

Fonte: schede tecniche dei farmaci. Il costo si intende come ex-factory negoziato ed è riferito all'acquisto di un flacone/siringa/penna di prodotto.

Tabella 1

di ogni prodotto nel contesto del Dipartimento di Reumatologia dell'Istituto Ortopedico Gaetano Pini (Tabella 1). Sulla base dei risultati di uno studio precedentemente pubblicato sull'argomento,<sup>(33)</sup> non sono stati considerati nell'analisi i costi relativi al consumo di risorse sanitarie necessarie per la somministrazione endovenosa di IFX (circa € 43,00 complessivi ad infusione per materiali, smaltimento, personale medico e paramedico), ritenuti non significativi sul risultato finale se confrontati con l'entità della spesa per l'acquisto del farmaco biologico.

La durata del periodo di follow-up entro cui valutare la risposta clinica ed il costo per paziente responder è stata stabilita in 24 mesi e non è stata eseguita una valutazione intermedia a 12 mesi poiché tale dato sarebbe stato inficiato dal fatto che solo uno dei farmaci in esame (IFX) prevede nel corso del primo anno una dose di carico (con relativo maggior consumo di farmaco nelle prime settimane), mentre i due farmaci sottocutanei (ADA ed ETN) non la prevedono.

E' stato calcolato il costo di due anni complessivi di terapia biologica sia per i pazienti che hanno effettivamente raggiunto i due anni di follow-up in trattamento, sia per i soggetti non responders che hanno sospeso il farmaco anti-TNF- $\alpha$  prima della fine del periodo in esame. Per questi ultimi, la posologia impiegata al momento della sospensione è stata estrapolata a tutto il periodo compreso tra la sospensione stessa e il raggiungimento dei due anni di follow-up, calcolando il consumo di risorse complessivo come se il paziente avesse proseguito il trattamento per tutto il periodo in esame a quella dose (così da uniformare l'esposizione ai 3 farmaci).

**Analisi statistica.** Poiché la popolazione in esame è stata trattata in un contesto di pratica clinica e la scelta del diverso trattamento biologico non è stata il frutto di una randomizzazione, le differenze tra i 3 diversi gruppi di terapia in termini di caratteristiche basali sono state valutate tramite il test non parametrico Kruskal-Wallis per l'analisi delle variabili continue (età, durata di

malattia, VES, PCR, DAS28, VAS medico, VAS paziente, HAQ) e il test chi-quadrato per l'analisi di quelle dicotomiche (sesso, positività del FR e degli ACPA). E' stato inoltre calcolato per ogni paziente il propensity score attraverso una metodica di regressione logistica, impiegando il farmaco anti-TNF (IFX, ETN o ADA) come variabile dipendente e i seguenti parametri clinici come variabili indipendenti: età, sesso, durata di malattia, positività del FR, positività degli ACPA, DAS28, HAQ, PCR, VAS medico e VAS paziente. La VES è stata esclusa dal calcolo dei propensity scores poiché, essendo una delle determinanti che concorrono al calcolo del DAS28, avrebbe generato una ridondanza del dato. Al fine di garantire la massima uniformità tra i 3 gruppi di trattamento in esame in rapporto alle diverse caratteristiche basali, i pazienti in terapia con ognuno dei 3 farmaci anti-TNF- $\alpha$  sono stati matchati secondo il metodo nearest neighbor matching<sup>(34)</sup> impiegando un range di dimensione pari a 0.2 della deviazione standard del logit del propensity score, così da ottenere 3 gruppi di trattamento massimamente omogenei.

La percentuale di risposta clinica a 24 mesi è stata determinata con metodica intention-to-treat. Le differenze in termini di risposta clinica tra i 3 gruppi di terapia sono state calcolate utilizzando il test chi-quadrato di McNemar per il trattamento di campioni appaiati, con significatività statistica pari a  $p < 0.05$ . Il costo per responder a 24 mesi per ognuno dei 3 farmaci è stato determinato in ognuno dei 3 gruppi rapportando il costo complessivo di trattamento alla percentuale di risposta clinica. Per le suddette analisi è stato impiegato il software statistico SPSS, versione 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## Risultati

**Caratteristiche basali.** Il database da cui sono stati estratti i dati includeva 611 pazienti con AR che hanno ricevuto una prima somministrazione di una prima linea biologica nel periodo in esame (ottobre 1999-giugno 2012), di cui 513 trattati con uno dei 3 farmaci anti-TNF- $\alpha$  in esame (rispettivamente, 189 con IFX, 156 con ETN e 168 con ADA). Le caratteristiche basali della popolazione così selezionata sono riportate nella tabella 2, dove emergono differenze statisticamente significative tra i 3 gruppi di trattamento in termini di DAS28 ( $p=0.001$ ), VAS medico ( $p=0.002$ ), HAQ ( $p < 0.0001$ ) e livelli di PCR ( $p=0.006$ ). Questo ha reso necessario, prima di poter procedere con l'analisi di efficacia, il matching dei gruppi in esame in base ai propensity scores, che ha prodotto un appaiamento ottimale dei dati in rapporto a tutte le variabili considerate (tabella 2).

**Risposta clinica.** Il 42.4% della popolazione ha interrotto il trattamento biologico prima del completamento dei due anni di follow-up, di cui il 22.8% per inefficacia primaria o secondaria e il 19.6% per insorgenza di eventi avversi.

Il tasso di sospensione a 24 mesi è risultato simile per i 3 farmaci, con una differenza statisticamente rilevante solo a favore di ETN (34.6%) nei confronti di ADA (43.1%;  $p=0.009$ ), mentre non sono emerse differenze significative tra IFX (39.2%) e gli altri due prodotti in esame (rispettivamente,  $p=0.15$  vs ADA e  $p=0.47$  vs ETN). Scendendo nel dettaglio delle cause di sospensione, è evidenziabile un trend verso una maggior frequenza di interruzione della terapia per eventi avversi con IFX (21.9%) e per inefficacia con ADA (26.3%). I dati relativi all'efficacia clinica secondo

**CARATTERISTICHE BASALI DELLA POPOLAZIONE IN ESAME  
PRIMA E DOPO IL MATCHING IN BASE AI PROPENSITY SCORES**

	<b>Infliximab</b> (n. 189)	<b>Etanercept</b> (n. 156)	<b>Adalimumab</b> (n. 168)	<b>p value</b> (pre-matching)	<b>p value</b> (post-matching)
Età (anni)	54.2 ± 12.2	52.4 ± 13.3	54.1 ± 12.8	p=0.42	p=0.62
Durata malattia (anni)	10.5 ± 7.7	10.5 ± 9.05	12.3 ± 9.5	p=0.07	p=0.32
Sesso femminile (%)	85.4%	78.4%	84.2%	p=0.23	p=0.67
VES (mm/h)	46.3 ± 24.06	44.8 ± 24.9	42.2 ± 23.7	p=0.36	p=0.52
PCR (mg/dL)	3.3 ± 3.6	2.5 ± 2.6	2.3 ± 2.5	p=0.006	p=0.80
DAS28	5.88 ± 1.05	5.35 ± 1.29	5.29 ± 1.26	p=0.001	p=0.13
VAS medico	60.2 ± 12.2	58.1 ± 13.1	55.5 ± 13.7	p=0.002	p=0.42
VAS paziente	58.9 ± 12.3	65.2 ± 12.5	62.1 ± 12.4	p=0.20	p=0.22
HAQ	1.9 ± 0.5	1.5 ± 0.6	1.3 ± 0.5	p<0.0001	p=0.91
Positività FR (%)	83.4%	79.8%	84.8%	p=0.57	p=0.88
Positività ACPA (%)	79.4%	76.3%	74.3%	p=0.31	p=0.75

I dati sono espressi come media ± deviazione standard. VES=velocità di eritrosedimentazione, PCR=proteina C reattiva, DAS28=Disease Activity Score 28, VAS medico=scala visuale analogica del medico, VAS paziente=scala visuale analogica del paziente, HAQ=Health Assessment Questionnaire, FR=fattore reumatoide, ACPA=anticorpi anti-peptidi citrullinati

Tabella 2

i criteri EULAR in ciascuno dei 3 gruppi sono riportati nella tabella 3.

Nell'analisi della risposta clinica EULAR (moderata + buona) è emersa una minima differenza a favore di ETN (61.8%) nei confronti di IFX (57.2%) e ADA (55.4%), che non ha peraltro raggiunto una significatività statistica (p=0.07 vs IFX e p=0.06 vs ADA). Al contrario, i tassi di LDA e di remissione clinica sono entrambi risultati significativamente più elevati per ETN (rispettivamente 45.1% e 22.6%) paragonati a IFX (34%, p=0.002; 15.5%, p=0.01) ed ADA (33.9%, p=0.001; 19.6%, p=0.04).

**Schema posologico e identificazione della dose-escalation.** Non sono state registrate variazioni rispetto alla dose e alla frequenza di somministrazione raccomandate di ETN e di ADA. Il peso medio del gruppo di pazienti trattati con IFX è risultato pari a 69.9 kg, con il 46.2% dei soggetti <67 kg (pari ad un consumo di 2 fiale da 100 mg di farmaco se impiegata la dose di 3 mg/kg), il 51.3% tra 67 e 100 kg (pari al consumo di 3 flaconi di farmaco) e il 2.6% >100 kg (pari al consumo di 4 o più flaconi). Il 49.4% dei pazienti trattati con IFX è andato incontro nell'arco dei 24 mesi di osservazione a una dose-escalation nella forma di un incremento della dose pro kg (20.5%), di una riduzione dell'intervallo di infusione (12.8%) o di una combinazione delle due strategie (16.1%). Nessun paziente ha assunto IFX ad una posologia <3 mg/kg, mentre il 10.9% dei soggetti ha incrementato l'intervallo di somministrazione rispetto a 8 settimane in seguito al raggiungimento di una remissione clinica stabile. L'intervallo di infusione medio per paziente

### RISPOSTA CLINICA A 24 MESI NEI 3 GRUPPI DI TRATTAMENTO

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Significatività*
Sospensioni totali (%)	39.2%	34.6%	43.1%	ADA vs ETN: p=0.009 ADA vs IFX: p=0.15 ETN vs IFX: p=0.47
- Sospensioni per inefficacia (%)	17.3%	19.5%	26.3%	-
- Sospensioni per eventi avversi (%)	21.9%	15.1%	16.8%	-
Risposta EULAR (moderate+good) (%)	57.2%	61.8%	55.4%	ETN vs ADA: p=0.06 ADA vs IFX: p=0.32 ETN vs IFX: p=0.07
Low Disease Activity (%)	34.0%	45.1%	33.9%	ADA vs ETN: p=0.001 ADA vs IFX: p=0.19 ETN vs IFX: p=0.002
Remissione (%)	15.5%	22.6%	19.6%	ETN vs ADA: p=0.04 ADA vs IFX: p=0.10 ETN vs IFX: p=0.01

Low Disease Activity=DAS28<3.2; remissione=DAS28<2.6. \*Calcolata con il test chi-quadrato di McNemar.

Tabella 3

nei 2 anni in esame è risultato pari a 53.8 giorni, mentre la dose pro kg media per paziente è stata pari a 3.94 mg/kg.

**Analisi economica.** Il costo real-life complessivo medio per 2 anni di trattamento biologico nella popolazione in esame è risultato rispettivamente pari a € 18.753,54 per IFX, € 24.724,69 per ETN e € 23.984,38 per ADA. In particolare, tale costo è derivato dal consumo medio di 42.3 flaconi di IFX, 103.2 fiale da 50 mg di ETN e 51.5 fiale di ADA per ogni paziente trattato per l'intero periodo in esame di 24 mesi. Come riportato nella tabella 4, il costo per paziente responder trattato con

### COSTI DEL TRATTAMENTO CON I PRINCIPALI FARMACI BIOLOGICI ANTI-TNF- $\alpha$

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Costo medio paziente/2 anni	€ 18.753,54	€ 24.724,69	€ 23.984,38
Costo per paziente responder*	€ 32.871,38	€ 40.177,62	€ 43.506,54
Costo per paziente in LDA†	€ 55.199,11	€ 53.570,16	€ 69.288,20
Costo per paziente in remissione‡	€ 121.898,03	€ 110.201,48	€ 120.695,57

\*Moderate + good response secondo i criteri EULAR; †LDA(Low Disease Activity)=DAS28<3.2; ‡Remissione=DAS28<2.6

Tabella 4

IFX (€ 32.871,38) è risultato significativamente inferiore rispetto a quello sia di ETN (€ 40.177,62) che di ADA (€ 43.506,54), che sono invece sostanzialmente allineati tra loro. Il raggiungimento di una LDA è risultato marcatamente più costoso con ADA (€ 69.288,20 per paziente) che con IFX ed ETN (rispettivamente € 55.199,11 e € 53.570,16), mentre ETN è il farmaco in esame con il costo per paziente in remissione più contenuto (€ 110.201,48 contro € 121.898,03 di IFX e € 120.695,57 di ADA).

## Discussione

Un approccio moderno e completo al trattamento di una patologia complicata come l'AR non può ad oggi prescindere da una valutazione economica oltre che clinica delle strategie terapeutiche disponibili, per via degli importanti costi diretti ed indiretti legati alla progressione della malattia e soprattutto per via del marcato incremento della spesa farmaceutica legata all'AR che è seguito all'introduzione in commercio dei farmaci biologici. Anche in Italia, dove pure l'impiego nella pratica clinica di questa nuova classe farmacologica è numericamente molto più limitato che in altre nazioni europee, l'esigenza di poter confrontare tra loro i diversi prodotti biologici disponibili non solo in termini di risposta clinica, ma anche di costo-efficacia, è diventata sempre più pressante per il reumatologo. Tuttavia, ad oggi, la maggior parte degli studi farmacoeconomici volti ad analizzare nel dettaglio la spesa legata a prodotti come gli anti-TNF- $\alpha$  sono stati condotti partendo da dati derivati da RCTs internazionali multicentrici<sup>(35,36)</sup> o da studi osservazionali basati su registri nazionali esteri,<sup>(37,38)</sup> che mal si applicano alla realtà italiana.

Non va dimenticato infatti che le condizioni in cui i pazienti vengono trattati ed osservati all'interno di un RCT sono sensibilmente diverse da quelle della pratica clinica quotidiana per via della stringente selezione della popolazione arruolata, del serrato monitoraggio e spesso anche dell'impiego di schemi di trattamento che non sono quelli con cui il farmaco in esame viene poi commercializzato. D'altra parte, se gli studi derivanti da dati di registro possono certamente ovviare a tali limitazioni potendo essere molto più aderenti a una situazione real-life, va sottolineato come le condizioni e i costi relativi all'impiego dei farmaci biologici varino sensibilmente da nazione a nazione,<sup>(15)</sup> rendendo di fatto i risultati di un'analisi economica condotta in terra straniera non applicabili direttamente alla situazione italiana. Per queste motivazioni il presente studio, che è il primo condotto su dati italiani di registro con lo scopo di analizzare specificatamente il costo per paziente responder al trattamento dell'AR con farmaci anti-TNF- $\alpha$ , può rivestire una particolare importanza nel panorama farmacoeconomico italiano, poiché fornisce al reumatologo elementi potenzialmente utili nella scelta del farmaco anti-TNF- $\alpha$  di prima linea. L'utilizzo del costo per paziente responder come parametro di valutazione, infatti, garantisce la possibilità di ottenere informazioni cliniche sulla risposta al trattamento, rapportate però anche alla spesa farmaceutica imputabile alla terapia con ciascuno dei farmaci biologici valutati, cosa che in un contesto di ottimizzazione delle risorse finanziarie disponibili non può certo essere trascurata dal clinico. Inoltre, in un'ottica di trattamento dell'AR secondo una strategia di treat-to-target che prevede di adeguare la terapia al raggiungimento o meno di specifici obiettivi quali la risposta EULAR, la remissione clinica o la LDA,<sup>(39)</sup>



un'analisi come quella proposta in questo studio consente di declinare la spesa relativa all'acquisto del biologico per ogni specifico target clinico.

In generale, i dati presentati supportano l'efficacia dei farmaci anti-TNF- $\alpha$  nel trattamento dell'AR di lunga durata refrattaria ai trattamenti con DMARDs non biologici. Più nel dettaglio, ETN sembra essere il farmaco anti-TNF- $\alpha$  con il miglior profilo complessivo di efficacia clinica a 2 anni, essendo paragonabile ad IFX ed ADA in termini di proporzione di pazienti che ottengono una risposta EULAR buona o moderata, ma significativamente superiore ad entrambi per quanto riguarda il raggiungimento della LDA e della remissione clinica. Tali differenze non trovano generalmente un riscontro nei dati delle principali metanalisi pubblicate sull'argomento (condotte confrontando tra di loro i principali RCTs di IFX, ETN ed ADA), nelle quali i tassi di risposta clinica in base ai criteri EULAR e a quelli dell'American College of Rheumatology (ACR) non sembrano essere dissimili tra i 3 anti-TNF- $\alpha$  analizzati.<sup>(40,41)</sup> Tuttavia, è stato ampiamente dimostrato come i risultati originati all'interno di RCTs non siano poi sempre perfettamente replicabili in un contesto real-life come quello di uno studio osservazionale, dove generalmente i tassi di risposta clinica sono più contenuti e potenzialmente differenti tra i diversi prodotti biologici per via delle diverse caratteristiche basali dei soggetti arruolati.<sup>(42)</sup> Per questo motivo si trovano in letteratura segnalazioni osservative retrospettive che riportano sia tassi di risposta clinica sovrapponibili tra i 3 anti-TNF- $\alpha$ ,<sup>(43,44)</sup> sia al contrario differenze statisticamente significative, come nel registro LORHEN, dove il tasso di risposta secondo i criteri EULAR a 24 mesi è risultato pari al 34.7% per IFX contro il 44.5% per ETN e il 51.4% per ADA.<sup>(45)</sup>

Come già discusso, questo studio è stato però focalizzato non solo sulla semplice risposta clinica ai farmaci biologici analizzati, ma anche sul peso economico dell'impiego di questa classe farmacologica nella terapia dell'AR. Uno degli aspetti più controversi in questa tipologia di analisi è rappresentato dalla quantificazione dell'effettivo consumo e relativo costo di IFX nella pratica clinica. Se da un lato, infatti, ADA ed ETN, prevedendo una somministrazione sottocutanea indipendente dal peso corporeo del paziente, sono caratterizzati da schemi posologici fissi e poco variabili da soggetto a soggetto, dall'altro la scheda tecnica di IFX prevede una dose iniziale di carico caratterizzata da assunzioni più ravvicinate e un successivo schema di mantenimento estremamente flessibile sia in termini di intervallo di infusione che di dose di farmaco in rapporto al peso corporeo, con la possibilità di applicare una strategia di dose-escalation nei soggetti che presentano una risposta clinica insufficiente o al contrario una strategia di incremento dell'intervallo di infusione nei pazienti che mostrano una persistente remissione di malattia (tabella 1). Spesso, soprattutto qualora nel contesto di analisi retrospettive la registrazione dei dati non sia avvenuta in modo del tutto preciso, il calcolo del consumo di IFX in una coorte di pazienti avviene più nella forma di una stima che di un reale computo, generando quindi un importante bias iniziale che condiziona il successivo calcolo dei costi. Al contrario, nel registro locale dal quale sono stati estratti i dati per questa analisi sono riportate tutte le somministrazioni di ognuno dei 3 farmaci anti-TNF- $\alpha$  con relativa posologia, numero di flaconi utilizzati e intervallo tra le varie infusioni, cosa che ha consentito una misura estremamente precisa del consumo complessivo di farmaco (IFX compreso) nell'arco dei due anni di follow-up.

Nella nostra casistica è stata documentata una dose-escalation (nella forma di un incremento della dose pro kg e/o della riduzione dell'intervallo di infusione) in circa la metà dei soggetti trattati con IFX, mentre nessun paziente in terapia con ETN o ADA ha ricevuto un potenziamento dello schema di assunzione. Questi dati possono essere considerati sostanzialmente in linea con quanto riportato in letteratura circa l'efficacia e la frequenza di questa strategia. È infatti dimostrato come la dose-escalation sia una procedura efficace nei pazienti in terapia con IFX che presentano una risposta clinica insufficiente<sup>(46,47)</sup> e come non produca invece un significativo miglioramento nei pazienti trattati con ETN<sup>(48)</sup> o con ADA.<sup>(24)</sup> Per questo motivo, la dose-escalation è, come nel nostro caso, pratica molto diffusa (in oltre il 50% dei casi) in corso di terapia con IFX,<sup>(49-51)</sup> mentre è molto meno diffusa (al di sotto del 15-20% dei casi) nei pazienti che ricevono un anti-TNF- $\alpha$  sottocutaneo.<sup>(52,53)</sup> Come già riportato in segnalazioni precedenti,<sup>(33)</sup> la dose media per paziente pro kg di peso corporeo di IFX (3.94 mg/kg) e l'intervallo medio di infusione (53.8 giorni) si sono rivelati complessivamente non così distanti dalla schema di mantenimento abituale (3 mg/kg ogni 56 giorni), suggerendo come la dose-escalation sia sì frequente, ma non eccessivamente impattante in termini di consumo complessivo di farmaco.

Partendo da questi dati, il costo medio effettivo di 24 mesi di terapia con IFX per ogni paziente trattato è risultato inferiore di oltre € 5.000 rispetto ad ADA e di circa € 6.000 rispetto ad ETN. Come già anticipato, questo dato è da considerarsi specifico della realtà italiana poiché nasce dall'effettivo consumo di farmaco (secondo reali schemi di trattamento impiegati in un centro reumatologico di riferimento), rapportato al costo di acquisto del farmaco in Italia, sensibilmente diverso rispetto a quello di altre realtà estere soprattutto per ciò che riguarda IFX. Non deve stupire quindi che i costi annui riportati in analisi simili condotte in altre nazioni tendano a posizionare IFX come il farmaco anti-TNF- $\alpha$  gravato dalla maggior spesa farmaceutica.<sup>(54,55)</sup> In ragione del minor costo medio, pur a parità di proporzione di soggetti che ottengono una risposta clinica EULAR, il costo per responder di IFX si è dimostrato inferiore a quello dei due prodotti sottocutanei con una differenza di circa € 7.300/paziente contro ETN e di oltre € 10.600/paziente contro ADA. Come già descritto, impiegando per la valutazione della risposta clinica un target più ambizioso come la LDA, emerge nella nostra casistica una differenza di efficacia a favore di ETN, che si traduce in un significativo risparmio sul costo per LDA solo nei confronti di ADA (pari a oltre € 15.700/paziente a sfavore di quest'ultimo), ma non di IFX (con una differenza nell'ordine di soli € 1.600/paziente tra i due prodotti). Infine, solo nella determinazione del costo per paziente in remissione la maggior quota di responders registrata nel gruppo trattato con ETN arriva a controbilanciare il più elevato costo medio rispetto ad IFX, generando un costo per remissione di circa € 11.700/paziente inferiore rispetto a quest'ultimo.

Nell'interpretazione di questi dati vanno attentamente considerate le caratteristiche basali della popolazione analizzata, che è costituita per lo più da soggetti con AR long-standing (con una durata media ben superiore ai 10 anni al momento dell'inclusione in terapia biologica), già significativamente evoluta in termini di disabilità (con un punteggio HAQ mediamente >1.5) e

cionostante ancora molto attiva (DAS28 medio ben superiore a 5.1). In questa tipologia di pazienti il target di una remissione clinica appare un obiettivo poco plausibile, come conferma l'importante entità della spesa calcolata per raggiungerlo (di gran lunga superiore a € 100.000/paziente indipendentemente dal farmaco anti-TNF- $\alpha$  scelto). Al contrario, il raggiungimento di una LDA o di una risposta EULAR sono certamente obiettivi più ragionevoli ed accettabili sia in termini clinici,<sup>(16)</sup> sia in termini farmaco-economici, con una spesa che si attesta attorno a € 60.000/paziente per la prima e a € 35.000/paziente per la seconda. Limitatamente all'impiego di questi due target di risposta clinica, i costi globalmente più contenuti per paziente trattato sono quelli ottenuti con IFX, forte di una spesa media annua più bassa rispetto ai prodotti sottocutanei. Ovviamente questo dato meriterebbe una futura rivalutazione nel contesto di coorti di pazienti con AR all'esordio, nelle quali potersi focalizzare più propriamente anche sul costo per remissione.

La principale limitazione di questo studio è rappresentata dal disegno retrospettivo (che potrebbe inficiare la qualità e la disponibilità dei dati) e dal contesto di pratica clinica in cui la casistica è stata raccolta, in assenza quindi di una vera randomizzazione dei pazienti a ricevere uno dei 3 farmaci in esame. Per questo motivo le caratteristiche basali dei 3 gruppi di trattamento non sono risultate statisticamente omogenee, cosa che è stata corretta attraverso il matching dei soggetti trattati con i 3 diversi anti-TNF- $\alpha$  con la metodica del calcolo dei propensity scores, che ha consentito un appaiamento ottimale, eliminando di fatto le differenze riscontrate inizialmente e consentendo quindi una corretta comparazione di efficacia.

### Conclusioni (key-points)

- Secondo le raccomandazioni internazionali più attuali sulla gestione dell'AR, il trattamento deve essere finalizzato al raggiungimento di uno specifico target di terapia, identificabile nella remissione clinica in popolazioni costituite da pazienti con AR all'esordio e nel raggiungimento di una LDA nei soggetti con una patologia evoluta di lunga data.
- La risposta clinica ai farmaci anti-TNF- $\alpha$  è stata ampiamente dimostrata in numerosi trials clinici, ma a tutt'oggi non è mai stato eseguito uno studio testa a testa di confronto tra IFX, ETN e ADA.
- Nella casistica analizzata, la terapia con farmaci anti-TNF- $\alpha$  consente di raggiungere i target di terapia prefissati in una percentuale significativa di pazienti, che sembra essere maggiore per ciò che concerne remissione e LDA nei pazienti trattati con ETN confrontati con quelli in terapia con IFX ed ADA.
- Il costo medio per 24 mesi di trattamento con IFX, impiegato alle posologie realmente utilizzate nella pratica clinica, è risultato significativamente inferiore a quello di ETN ed ADA.
- In ragione di tale differenza di costo, IFX è il farmaco con il costo per paziente con risposta EULAR più contenuto tra i 3 analizzati, mentre la spesa per paziente in LDA è risultata sovrapponibile tra IFX ed ETN e superiore per ADA.
- Nuovi studi nei quali analizzare il costo per remissione dei farmaci anti-TNF- $\alpha$  in una popolazione di pazienti con AR all'esordio sono auspicabili al fine di far luce sulla più corretta strategia farmaco-economica da impiegare anche in questa tipologia di soggetti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358(9285):903–11.
2. Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoepidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2012;11(6–7):A386–92.
3. Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann Rheum Dis* 1998;57(5):315–8.
4. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, Marche Pain Prevalence, INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(6):819–28.
5. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(6):603–11.
6. Radovits BJ, Fransen J, Shamma AI S, Eijsbouts AM, van Riel PLCM, Laan RFJM. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2010;62(3):362–70.
7. Ozbalkan Z, Efe C, Cesur M, Ertek S, Nasiroglu N, Berneis K, et al. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;212(2):377–82.
8. Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(4):469–83.
9. Barrett EM, Scott DG, Wiles NJ, Symmons DPM. The impact of rheumatoid arthritis on employment status in the early years of disease: a UK community-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(12):1403–9.
10. Rat A-C, Boissier M-C. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. *Joint Bone Spine* 2004;71(6):518–24.
11. Guillemin F, Durieux S, Daurès J-P, Lafuma A, Saraux A, Sibilia J, et al. Costs of rheumatoid arthritis in France: a multicenter study of 1109 patients managed by hospital-based rheumatologists. *J Rheumatol* 2004;31(7):1297–304.
12. Boonen A, Severens JL. The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30(Suppl 1):S3–8.
13. Xie F. The need for standardization: a literature review of indirect costs of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(7):1027–33.
14. Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, Gerzeli S, Canesi B. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(4):505–15.
15. Leardini G, Bernardi C, Vaccaro E. [Farmaco-economic impact of anti-TNF-alpha]. *Reumatismo* 2004;56(Suppl 1):80–6.
16. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch MH, Burmester GR, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;69(9):1580–88.
17. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh A, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64(5):625–39.
18. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1004–9.
19. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(Suppl 5):v3–11.
20. Lipsky PE, van der Heijde DM, Clair EWS, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(22):1594–602.
21. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3432–43.
22. Klareskog L, van der Heijde DM, de Jager JP, Gough A, Kalden JR, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9410):675–81.
23. Emery P, Breedveld FC, van der Heijde DM, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010 Mar;62(3):674–82.
24. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh A, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven RF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2005;54(1):26–37.

25. Keystone EC, Kavanaugh A, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1400-11.
26. Caporali R, Pallavicini FB, Filippini M, Gorla R, Marchesoni A, Favalli EG, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal. *Autoimmun Rev* 2009;8(3):274-80.
27. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, Biasi D, Botsios C, Cipriani P, et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol* 2012;39(6):1179-84.
28. Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2004;63(1):4-10.
29. Schoels M, Schoels M, Wong J, Wong J, Scott DL, Scott DL, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):995-1003.
30. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
31. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580-8.
32. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):34-40.
33. Favalli EG, Marchesoni A, Colombo GL, Sinigaglia L. Pattern of use, economic burden and vial optimization of infliximab for rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(1):45-51.
34. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46(3):399-424.
35. Kobelt G. Cost effectiveness of etanercept in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1174-9.
36. Kobelt G, Jönsson L, Young A, Eberhardt K. The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(2):326-35.
37. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):995-1002.
38. Sany J, Cohen JD, Combescure C, Bozonnat M-C, Roch-Bras F, Lafon G, et al. Medico-economic evaluation of infliximab in rheumatoid arthritis-prospective French study of a cohort of 635 patients monitored for two years. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(10):1236-41.
39. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):631-7.
40. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007848.
41. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(2):266-71.
42. Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJM, Kuper HH, van der Laar MAFJ, de Rooij D-JRAM, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2007;66(11):1473-8.
43. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, Boki KA, Papadopoulos I, Settas L, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Sem Arthritis Rheum* 2013;43(4):447-57.
44. Greenberg JD, Reed G, Decktor D, Harrold L, Furst DE, Gibofsky A, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1134-42.
45. Bazzani C, Filippini M, Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Favalli EG, Marchesoni A, et al. Anti-TNF alpha therapy in a cohort of rheumatoid arthritis patients: clinical outcomes. *Autoimmun Rev* 2009;8(3):260-5.
46. Flendrie M, Creemers MCW, van Riel PLCM. Titration of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients based on response patterns. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(1):146-9.
47. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D, et al. Double-blinded infliximab dose-escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1233-8.
48. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, Bingham CO, Li J, Louie J, et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: Results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1921-30.

49. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernandez-Cruz B, Rodríguez-Arboleya L, Navarro-Compán V, Toyos J. Dose-escalation of the anti-TNF-agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(3):529–32.
50. Berger A. Dose Intensification with Infliximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother* 2005;39(12):2021–5.
51. Eng G, Stoltenberg MB, Szkudlarek M, Bouchelouche PN, Christensen R, Bliddal H, et al. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: a systematic review of cohort studies with focus on dose. *Sem Arthritis Rheum* 2013;43(2):144–51.
52. Yazici Y, Krasnokutsky S, Barnes JP, Hines PL, Wang J, Rosenblatt L. Changing patterns of tumor necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36(5):907–13.
53. Ogale S, Hitraya E, Henk HJ. Patterns of biologic agent utilization among patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:204.
54. Ollendorf DA, Klingman D, Hazard E, Ray S. Differences in annual medication costs and rates of dosage increase between tumor necrosis factor-antagonist therapies for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Clinical Therapeutics* 2009;31(4):825–35.
55. Bansback NJ, Regier DA, Ara R, Brennan A, Shojania K, Esdaile JM, et al. An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis: focus on tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drugs* 2005;65(4):473–96.