
3. CONSEGUENZE CLINICHE ED ECONOMICHE DELLO SWITCH AI BIOSIMILARI DELL'INFLIXIMAB NEI PAZIENTI REUMATOLOGICI IN TOSCANA

*Marco Tuccori, Irma Convertino, Sara Ferraro, Luca Leonardi, Ersilia Lucenteforte, Corrado Blandizzi -
Università di Pisa*

Rosa Gini, Giuseppe Roberto - Agenzia regionale di sanità della Toscana

*Giuseppe Turchetti, Valentina Lorenzoni, L. Trieste - Istituto di management, Scuola superiore di studi universitari
e di perfezionamento Sant'Anna, Pisa*

Marta Mosca, Nicoletta Luciano - Unità operativa Reumatologia, Azienda ospedaliero-universitaria Pisana, Pisa

DOMANDA

Che effetto ha avuto sui pazienti con artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante trattati con infliximab il passaggio da infliximab-*originator* a infliximab-biosimilare raccomandato nel 2015? Quali conseguenze economiche dirette si sono osservate?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'avvento dei farmaci biotecnologici negli ultimi 20 anni ha rappresentato una rivoluzione nell'ambito della gestione di pazienti con malattie autoimmuni sistemiche e in particolare di quelli affetti da patologie articolari infiammatorie croniche; oggi si stima che le malattie reumatiche rappresentino in Italia la prima causa di dolore e disabilità con un conseguente impatto significativo sulla spesa sanitaria.

Un'importante percentuale di questi pazienti è, nello specifico, affetta da artrite, ovvero una forma di infiammazione ad andamento cronico e progressivo che può colpire sia le piccole (es. mani e piedi) che le grandi articolazioni (es. ginocchia, anche e caviglie) e può o meno interessare anche lo scheletro assiale (rachide e bacino). Nel primo caso si parla di artriti periferiche, tra le quali l'artrite reumatoide è la più comune e nel secondo più generalmente si parla di spondiloartriti, tra cui la spondilite anchilosante e l'artrite psoriasica.

L'artrite reumatoide è oggi la malattia articolare infiammatoria più frequente; si tratta di una malattia immunomediata cronica, progressiva e potenzialmente invalidante, caratterizzata da una sinovite persistente e talvolta da un impegno extra-articolare sistemico. Essa ha un impatto negativo significativo sulla qualità di vita dei pazienti e si associa a un aumentato tasso di mortalità rispetto alla popolazione generale. Ha una prevalenza di circa 3-5 casi ogni 1.000 adulti e colpisce più frequentemente le donne rispetto agli uomini con un rapporto di 2-3:1. La malattia ha un picco di insorgenza tra la quarta e sesta decade di vita, ma può esordire ad ogni età [1].

L'approccio farmacologico attuale delle artriti è mirato, oltre che alla riduzione del dolore (analgesici), al controllo ottimale dell'infiammazione e dell'attività di malattia; per tale motivo i corticosteroidi e i farmaci antinfiammatori non steroidei attualmente sono associati a farmaci in grado di modificare, sin dall'esordio, il naturale decorso della malattia, inibendo la progressione del danno evolutivo e modificandone sostanzialmente la prognosi (*Disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs) [1].

I costi di queste terapie, in particolare dei DMARD biotecnologici, sono piuttosto elevati. È stato stimato che in Europa la spesa è di circa \$10.000 a paziente per anno [1]. L'avvento dei biosimilari ha rappresentato un'opportunità di risparmio per i sistemi sanitari: a parità di efficacia e sicurezza rispetto ai farmaci *originator* di riferimento, i biosimilari infatti sono commercializzati a prezzi inferiori, determinando, in parallelo e per ragioni di concorrenza, anche una riduzione del prezzo degli *originator*.

L'introduzione sul mercato dei biosimilari ha ispirato, col passare degli anni, normative di incoraggiamento all'uso di questi farmaci in alcune regioni italiane. In uno studio multicentrico che ha coinvolto 5 regioni italiane, tra cui la Toscana, e ha valutato i report di segnalazione spontanea relativi a reazioni avverse a farmaco indotte da infliximab come farmaco sospetto nel periodo 2015-2017, è stato evidenziato che il rapido aumento dell'utilizzo dei biosimilari di infliximab in tutta Italia è stato accompagnato da un aumento nella segnalazione di reazioni avverse al farmaco [2]. Resta il dubbio, tuttavia, se questo sia un fenomeno legato alla particolare sensibilizzazione alla segnalazione spontanea degli operatori sanitari, legata all'introduzione di nuovi farmaci, oppure se sia un reale problema di sicurezza.

La Regione Toscana dal 2010 ha attuato e implementato una serie di delibere con l'obiettivo di indirizzare i medici verso la prescrizione dei farmaci aggiudicatari di gara, nonché biosimilari [3-6]. Nel 2015 questa politica ha interessato anche infliximab, per il quale si rendevano disponibili biosimilari. L'obiettivo di questo studio è stato verificare quali fenomeni si sono associati all'introduzione del biosimilare dell'infliximab e all'intervento della Regione Toscana a supporto della sua adozione, in particolare nei pazienti con artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Metodi

Abbiamo condotto due analisi descrittive, utilizzando i dati contenuti nei database amministrativi sanitari della Regione Toscana. Abbiamo eseguito osservazioni retrospettive di *serie temporali interrotte*: si tratta di un disegno in cui si indaga se l'occorrere di un intervento si è associato alla modifica di alcune misure oggetto di monitoraggio. In questo caso, l'intervento studiato è l'introduzione dell'infliximab-

biosimilare e la contestuale raccomandazione della Regione Toscana, nel 2015, di favorire il trattamento con infliximab-biosimilare a scapito dell'*originator*. Le misure oggetto di monitoraggio sono state:

- *la traiettoria di trattamento*, catalogata in una delle seguenti categorie: (a) persistenza nella terapia con infliximab (senza interruzioni superiori ai 3 mesi); (b) interruzione e poi ripresa della terapia con infliximab; (c) interruzione della terapia con infliximab senza inizio di alcuna altra terapia DMARD; (d) interruzione della terapia con infliximab e passaggio (*switch*) ad altro biologico anti-TNF; (e) interruzione della terapia con infliximab e cambio di terapia (*swap*) ad altro biologico non anti-TNF; le categorie (a) e (b) indicano che il trattamento non perde efficacia, la categoria (c) indica una possibile remissione dei sintomi, le categorie (d) ed (e) una possibile perdita di efficacia o l'occorrenza di un evento avverso;
- *monitoraggio della malattia*, misurata in termini di visite specialistiche reumatologiche e immunologiche;
- *sicurezza*, misurata in termini di accesso in Pronto soccorso e/o ospedalizzazione per tutte le cause e valutazione delle cause più frequenti, quali infezioni, disordini renali, complicanze cardiovascolari, neoplasie e aborto;
- *valutazione farmaco-economica*, inerente la valutazione dell'impatto economico dell'intervento, sia in termini di costo diretto del trattamento, sia di costo diretto complessivo di gestione del paziente; questa comprende, oltre al costo del trattamento con infliximab, anche tutti i costi diretti a esso associati e in particolare: costo di altro trattamento con biologico, costo degli accessi al Pronto soccorso, costo delle ospedalizzazioni e delle visite.

Durante il follow-up è stata valutata anche l'effettiva attuazione dell'intervento, ovvero l'effettivo *switch* del trattamento con infliximab da *originator* a biosimilare.

Lo studio è stato condotto su due gruppi di pazienti residenti in Toscana con diagnosi di artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante (identificati mediante codice di esenzione per patologia e codici ICD9 in Schede di dimissione ospedaliera e accessi al Pronto soccorso).

- *Gruppo 1: pazienti naïve al trattamento con infliximab*. Sono stati inclusi tutti i pazienti trattati per la prima volta con infliximab dal 1 gennaio 2012 al 31 dicembre 2016, periodo comprendente l'anno dell'intervento (2015). I pazienti inclusi sono stati stratificati per anno solare di inizio della terapia e osservati per 1 anno, escludendo i pazienti usciti dalla regione o deceduti prima dell'anno di osservazione.
- *Gruppo 2: pazienti con trattamento pregresso di infliximab*. Sono stati inclusi i pazienti che risultavano trattati con infliximab al 1 gennaio 2013, quindi due anni prima

dell'intervento, e i pazienti che risultavano trattati con infliximab al 1 gennaio 2015, anno dell'intervento. I pazienti nelle due coorti sono stati stratificati per durata di trattamento in 5 categorie: 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni, ≥ 5 anni. In questa coorte gli *outcome* sono stati registrati in due finestre temporali: 365 e 730 giorni. I pazienti deceduti o emigrati durante i due anni di follow-up sono stati esclusi.

Risultati della coorte 1: pazienti naïve al trattamento

Descrittiva popolazione

È stato osservato che in Toscana dal 1 gennaio 2012 al 31 dicembre 2016, 214 pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante hanno iniziato il trattamento con infliximab. In particolare, sono stati inclusi 52 nuovi pazienti nel 2012 (24,3%), 64 nel 2013 (29,9%), 31 nel 2014 (14,5%), 29 nel 2015 (13,5%) e 38 nel 2016 (17,8%). Sulla coorte totale, la distribuzione per sesso è stata equa tra maschi e femmine (46,7% maschi e 53,3% femmine). Tuttavia, negli anni si è osservata una variazione della distribuzione per sesso, passando da una maggioranza di pazienti di sesso maschile nel 2012 (59,6%) a una di sesso femminile nel 2015 (72,4%) e 2016 (63,2%). I pazienti osservati nella coorte totale avevano un'età compresa tra i 18 e gli 84 anni, con un picco di distribuzione tra i 45 e i 64 anni (103/214), che è stato registrato negli anni 2013 (53,1%), 2015 (44,8%) e 2016 (63,2%). Dettagli sono disponibili in **Tabella 1**.

Tabella 1
Caratteristiche dei pazienti nel gruppo 1 - Anno di intervento: 2015

		2012	2013	2014	2015	2016
N		52	64	31	29	38
Demografiche N (%)	F	21 (40,4)	32 (50,0)	16 (51,6)	21 (72,4)	24 (63,2)
	Età media	45,3	52,8	45,2	53,8	49,9
	Classe d'età	0-17	1 (1,6)			1 (2,6)
		18-44	28 (53,8)	17 (26,6)	13 (41,9)	7 (24,1)
		45-64	17 (32,7)	34 (53,1)	15 (48,4)	10 (26,3)
		65-84	17 (32,7)	15 (48,4)	13 (44,8)	24 (63,2)
Indicazione N (%)	Artrite reumatoide	15 (28,8)	24 (37,5)	9 (29,0)	15 (51,7)	11 (28,9)
	Artrite psoriasica	18 (34,6)	30 (46,9)	9 (29,0)	15 (51,7)	8 (21,1)
	Spondilite anchilosante	26 (50,0)	22 (34,4)	13 (41,9)	5 (17,2)	25 (65,8)
	Tipo di infliximab con cui inizia il trattamento N (%)					
	Originator	52 (100,0)	64 (100,0)	31 (100,0)	11 (37,9)	5 (13,2)
	Biosimilare				18 (62,1)	33 (86,8)

Switch tra infliximab-originator e infliximab-biosimilare

Il 76,2% dei pazienti nella coorte ha iniziato il trattamento con infliximab-*originator* negli anni in studio. Lo *switch* da *originator* a infliximab-biosimilare entro l'anno di follow-up è stato osservato a partire dal 2014, ovvero dal momento in cui l'anno di follow-up ha intercettato il periodo in cui si è reso disponibile il biosimilare (**Tabella 2**). Nessun paziente che ha iniziato il trattamento con infliximab-biosimilare ha effettuato uno *switch* a infliximab-*originator*.

Tabella 2

Distribuzione (n. di pazienti e %) dell'inizio del trattamento con infliximab-*originator* o infliximab-biosimilare - L'anno dell'intervento (2015) è stato evidenziato

Tipo	2012	2013	2014	2015	2016
Biosimilare	0	0	0	18	33
Switch a <i>originator</i> , n. (%)	-	-	-	0	0
Originator	52	64	31	11	5
Switch a biosimilare, n. (%)	-	-	2 (6)	5 (45)	1 (20)

Traiettoria di trattamento

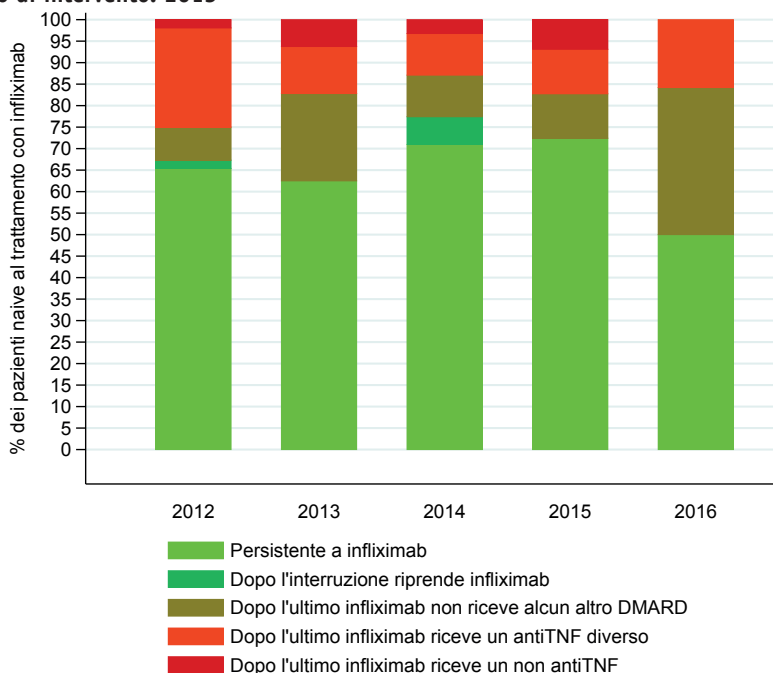
Nel 63,6% dei pazienti (n: 136) è stata osservata una persistenza al trattamento a un anno con infliximab, nel 1,4% (n: 3) un'interruzione seguita da ripresa dell'infliximab, nel 16,8% (n: 36) una discontinuazione di ogni DMARD, nel 14,5% (n: 31) uno *switch* ad altro anti-TNF, nel restante 3,7% (n: 8) uno *swap* a un DMARD non anti-TNF. In **Figura 3** si può osservare l'andamento della distribuzione delle traiettorie negli anni precedenti e successivi all'intervento. Non si osservano cambiamenti evidenti: la distribuzione del 2015, anno dell'intervento, è simile a quella del 2013, eccetto che si osserva una frazione maggiore di persistenti. Nel 2016 si osserva un'alta prevalenza di pazienti che interrompono il trattamento con DMARD, un comportamento normalmente associato a un buon controllo dei sintomi della malattia.

Monitoraggio della malattia

Il numero di pazienti con almeno una visita per anno è aumentato nel 2013 (33 pazienti, 51,6%), diminuito nel 2014 (13 pazienti, 42,0%), e aumentato nuovamente a partire dall'anno dell'intervento portandosi oltre il livello precedente il 2014 (17 pazienti, 58,6% nel 2015 e 29 pazienti, 76,3% nel 2016) (**Tabella 3**).

Figura 1

Traiettorie di trattamento nell'anno di follow-up dei pazienti naïve al trattamento con infliximab. Anno di intervento: 2015

**Tabella 3**

Distribuzione dei pazienti con almeno una visita specialistica e distribuzione del numero medio di visite per anno - L'anno dell'intervento (2015) è stato evidenziato

	2012	2013	2014	2015	2016
Almeno una visita, N (%)	24 (46,2)	33 (51,6)	13 (41,9)	17 (58,6)	29 (76,3)
Numero medio di visite, N (%)	2,0	2,7	2,3	2,3	4,2

Il numero medio di visite per paziente ha seguito un andamento simile: cresciuto nel 2013 da 2,0 a 2,7, diminuito nel 2014 a 2,3, rimasto stabile nel 2015, e salito nettamente nel 2016 portandosi a 4,2.

Sicurezza

All'interno della coorte non sono stati osservati casi di aborto e neoplasia. Su 214 pazienti, 76 hanno effettuato almeno un accesso in Pronto soccorso e 62 hanno avuto almeno un'ospedalizzazione. Tra le cause di accesso in Pronto soccorso e di degenza ospedaliera si sono osservate: complicanze cardiovascolari (9 pazienti), disordini renali (4 pazienti) e infezioni (10 pazienti). Sui 76 pazienti che hanno avuto accesso in Pronto soccorso, 49 hanno avuto un solo accesso e 7 più di 2 accessi. Sui 62 pazienti ospedalizzati, 23 hanno 2 o più ospedalizzazioni.

Andando quindi a valutare le cause che hanno determinato l'accesso al Pronto soccorso e le ospedalizzazioni, non è stato osservato nulla di rilevante sulla coorte totale (**Tabella 4**). Invece, nel 2014 si è osservato un calo di visite specialistiche, accessi in Pronto soccorso e ospedalizzazioni. Nel 2015, anno dell'intervento, è stato rilevato un aumento del numero di ospedalizzazioni, di accessi in Pronto soccorso e di visite specialistiche. Tale andamento in crescita è confermato nel 2016, tranne per le ospedalizzazioni (**Tabella 4**). Tuttavia, tale trend in crescita rimane al di sotto dei livelli osservati nel periodo 2012-2013.

Tabella 4

Distribuzione (n.) del numero assoluto di ospedalizzazioni e accesso al Pronto soccorso; distribuzione del numero di ricoveri e di accessi al Pronto soccorso per le cause più frequenti negli anni in studio - L'anno dell'intervento (2015) è stato evidenziato

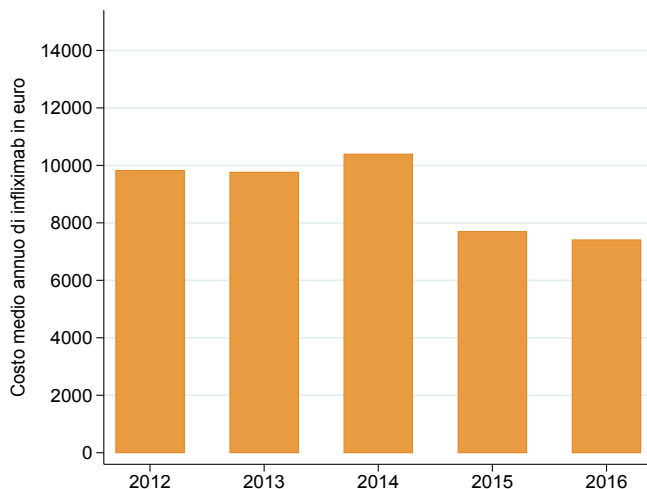
	2012	2013	2014	2015	2016	Totale
Accessi in Pronto soccorso	28	36	11	15	21	28
Ospedalizzazioni	24	23	6	24	18	95
Cause più frequenti di ospedalizzazione o accesso al Pronto soccorso						
<i>Disordini renali</i>	2	1	-	1	-	4
<i>Complicanze cardiovascolari</i>	3	2	-	3	1	9
<i>Infezioni</i>	2	2	-	4	2	10

Valutazione farmaco-economica

Dal punto di vista economico si osserva come l'intervento abbia prodotto una sensibile diminuzione dei costi annuali di trattamento negli anni successivi all'intervento, passando da circa 10.000 euro paziente/anno a un costo medio annuo inferiore agli 8.000 euro per paziente (**Figura 2**).

Figura 2

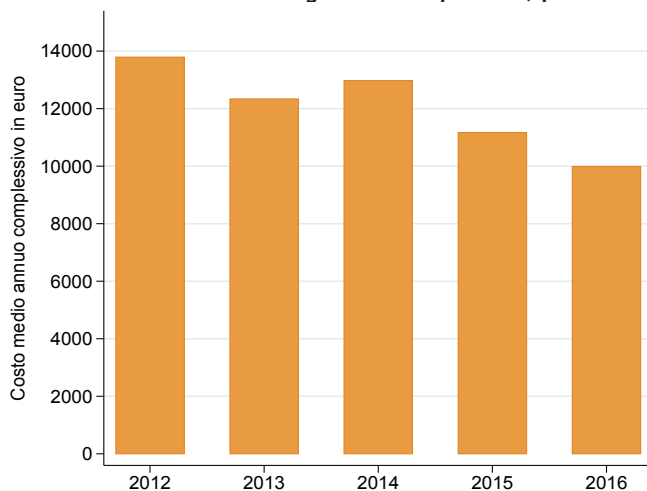
Costo medio annuo (in Euro) del trattamento con infliximab (*originator* o biosimilare) per anno di osservazione



Analoghe osservazioni si possono condurre analizzando i costi complessivi di gestione del paziente. Anche considerando gli altri costi associati al trattamento con altri farmaci si rileva, infatti, una sensibile riduzione dei costi negli anni successivi all'intervento, con un costo medio annuo di gestione a paziente che passa da poco meno di 14.000 euro nel 2012 a meno di 10.000 nel 2016 (**Figura 3**).

Figura 3

Costo complessivo medio annuo in Euro di gestione del paziente, per anno di osservazione



Scorporando le diverse voci, si rilevano costi per ricoveri e visite tendenzialmente più elevati relativamente ai costi annui/pazienti negli anni successivi all'intervento.

Tabella 5

Costi medi annui (in euro) di gestione per anno di osservazione e voce di costo

		Costo accessi in PS	Costo ospedalizzazione	Costo visite	Costo altro biologico	Costo infiximab	Costo totale
2012	Media	21	1.373	131	2.444	9.823	13.792
	Mediana	0	0	113	0	9.741	12.754
2013	Media	11	975	127	1.465	9.761	12.339
	Mediana	0	0	104	0	9.106	12.481
2014	Media	12	300	120	2.148	10.391	12.971
	Mediana	0	0	97	0	11.206	13.091
2015	Media	16	1.569	174	1.715	7.693	11.168
	Mediana	0	804	96	0	7.795	10.262
2016	Media	30	1.290	184	1.080	7.406	9.990
	Mediana	0	0	142	0	7.288	8.627

Risultati analisi 2

Descrittiva popolazione

Abbiamo incluso 354 pazienti in trattamento con infliximab al 1 gennaio 2013, prima dell'intervento, e 334 al 1 gennaio 2015, anno dell'intervento. In entrambe le coorti si ha una frequenza maggiore di pazienti di sesso maschile: 204 (57,6%) prima dell'intervento e 198 (59,3%) nel 2015. Entrambe le coorti includono pazienti di età compresa tra i 18 e gli 84 anni, con un picco di pazienti nella fascia d'età compresa tra i 45 e i 64, la coorte dell'intervento è lievemente più anziana (età media 53,3 contro 52,0 prima dell'intervento). Stratificando i pazienti delle due coorti per durata di trattamento, si osserva che la durata di trattamento più frequente nella coorte prima dell'intervento era di un anno (135 pazienti, 38,1%), e nella coorte del 2015 di 3 anni (110 pazienti, 32,9%). Nella coorte pre-intervento, quindi, è maggiore la frequenza di pazienti che hanno cominciato il trattamento da poco, dunque le due coorti non sono perfettamente comparabili: la durata media del trattamento prima dell'intervento era di 2,2 anni e nell'anno di intervento di 3,5. Si osservi, inoltre, che tra i pazienti della coorte dell'anno di intervento sono inclusi pazienti della coorte pre-intervento in prosecuzione di trattamento (**Tabella 6**).

Tabella 6
Caratteristiche dei pazienti nel gruppo 2 - Anno di intervento: 2015

		Prima dell'intervento	Anno dell'intervento
N		354	334
Demografiche N (%)	F	150 (42,4)	136 (40,7)
	Età media	52,0	53,3
	Classe d'età	18-44	86 (25,7)
		45-64	178 (53,3)
		65-84	70 (21,0)
Indicazione N (%)	Artrite reumatoide	104 (29,4)	110 (32,9)
	Artrite psoriasica	154 (43,5)	130 (38,9)
	Spondilite anchilosante	158 (44,6)	160 (47,9)
Durata del trattamento pregresso N (%)	Media	2,2	3,5
	Classe	0	38 (11,4)
		1	39 (11,7)
		2	27 (8,1)
		3	110 (32,9)
		4	26 (7,8)
		5+	94 (28,1)
Tipo di infliximab	<i>Originator</i>	354 (100,0)	334 (100,0)

Trattamento con infliximab-originator o biosimilare

Tutti i pazienti nelle due coorti erano in terapia con infliximab-*originator* all'ingresso nello studio. Nessun paziente prima dell'intervento ha potuto effettuare lo *switch* a biosimilare in quanto il farmaco non era disponibile. Nell'anno dell'intervento 64 pazienti effettuano uno *switch* a un anno di follow-up (19,2%) e tale numero aumenta fino a 96 a due anni di follow-up (28,7%).

Traiettorie di trattamento

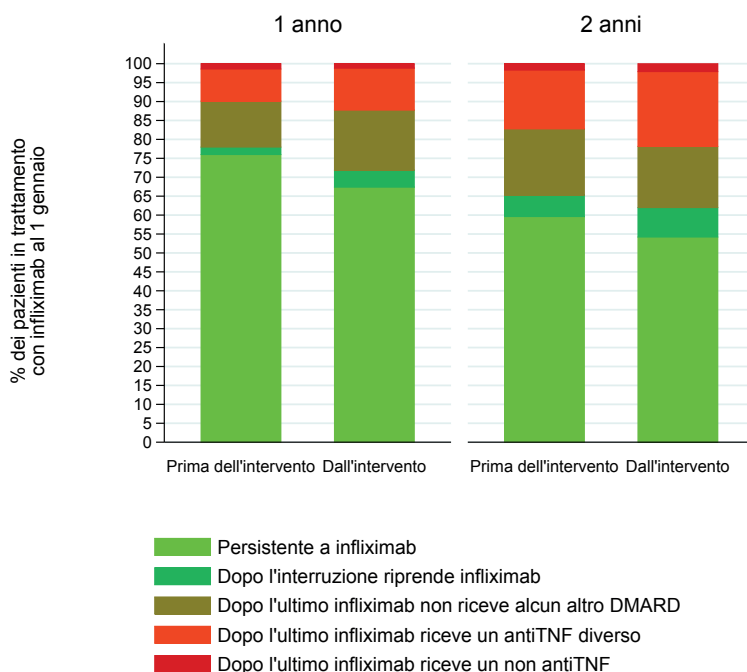
Le traiettorie di trattamento sono rappresentate in **Figura 4** e descritte numericamente in **Tabella 7**. Prima dell'intervento, il 76,0% dei pazienti sono risultati persistenti per un anno e il 2,0% hanno interrotto per poi riprendere infliximab, per un totale che si attesta al 78,0%; l'anno di intervento le percentuali sono state 67,4 e 4,5, per un totale di 71,9%. I pazienti che hanno interrotto completamente il trattamento con DMARD sono stati 12,1% prima dell'intervento e 15,9% dopo. Quelli che hanno effettuato uno *switch* a un altro DMARD anti-TNF sono stati l'8,5% prima e l'11,1% durante l'intervento. I restanti hanno effettuato uno *swap* a un non anti-TNF: 1,4% prima dell'intervento e 1,2% nell'anno dell'intervento. In breve, l'intervento si è associato a

una diminuzione di circa 6 punti percentuali dei persistenti, riconducibile sia a una interruzione del trattamento, sia a uno *switch* ad altro anti-TNF.

Nei due anni dall'ingresso nella coorte, si è osservato che nella coorte prima dell'intervento il 59,6% dei pazienti è stato persistente a infliximab e il 5,6% ha interrotto per poi riprendere (totale 65,2%), mentre nella coorte dell'intervento il 54,2% è stato persistente ed il 7,8% ha interrotto per poi riprendere (totale 62,0%). I pazienti che hanno completamente sospeso la terapia DMARD nei due anni sono stati il 17,5% prima dell'intervento e il 16,2% nella coorte dell'intervento. Lo *switch* ad altro anti-TNF si è osservato nel 15,5% dei pazienti prima dell'intervento e nel 19,8% nella coorte dell'intervento. I pazienti rimanenti hanno effettuato uno *swap*: 1,7% prima e 2,1% nell'anno di intervento. A due anni, quindi, l'intervento si è associato a una maggior occorrenza di *switch*, benché modesta.

I pazienti che hanno effettuato uno *swap* prima dell'intervento, 7 (2,0 %) a un anno e 14 (4,0%) a due anni di follow-up; nella coorte del 2015, 13 (4,2%) a un anno e 16 pazienti (5,1%) a due anni.

Figura 4
Traiettorie di trattamento in uno e in due anni di follow-up dei pazienti in trattamento con infliximab al primo gennaio del 2013 e 2015 - Anno di intervento: 2015



Monitoraggio della malattia

La proporzione di pazienti con almeno una visita in un anno era 39,0% prima dell'intervento ed è di 42,8% nell'anno di intervento; il numero medio di visite è passato da 1,4 a 1,8. A due anni la proporzione di pazienti con almeno una visita era 47,7% prima dell'intervento ed è 59,6% dall'intervento, con il numero medio di visite che è cresciuto da 2,8 a 3,9 (**Tabella 7**).

Si è quindi osservata una marcata intensificazione del monitoraggio da parte degli specialisti in associazione dell'intervento in studio.

Tabella 7

Misure di *outcome* nella coorte pre-intervento e nella coorte di intervento, a un anno e a due anni di follow-up

		Follow-up a un anno		Follow-up a due anni	
		Pre-intervento	Dall'intervento	Pre-intervento	Dall'intervento
Traiettorie di trattamento N (%)	Persistente a infliximab	269 (76,0)	225 (67,4)	211 (59,6)	181 (54,2)
	Dopo l'interruzione riprende infliximab	7 (2,0)	15 (4,5)	20 (5,6)	26 (7,8)
	Dopo l'ultimo infliximab non riceve alcun altro DMARD	43 (12,1)	53 (15,9)	62 (17,5)	54 (16,2)
	Dopo l'ultimo infliximab riceve un anti-TNF diverso da infliximab	30 (8,5)	37 (11,1)	55 (15,5)	66 (19,8)
	Dopo l'ultimo infliximab riceve un non anti-TNF	5 (1,4)	4 (1,2)	6 (1,7)	7 (2,1)
Visite	Almeno una N (%)	138 (39,0)	143 (42,8)	169 (47,7)	199 (59,6)
	Numero medio	1,4	1,8	2,8	3,9
Accessi al Pronto soccorso	Almeno uno N (%)	81 (22,9)	91 (27,2)	127 (35,9)	152 (45,5)
	Numero medio	0,4	0,4	0,7	0,8
Ricoveri	Almeno uno N (%)	94 (26,6)	92 (27,5)	122 (34,5)	125 (37,4)
	Numero medio	0,4	0,3	0,7	0,7

Sicurezza

A un anno di osservazione, prima dell'intervento, 81 pazienti (22,9%) hanno avuto almeno un accesso in Pronto soccorso, dopo l'intervento la percentuale è salita al 27,3%; mentre il numero medio di accessi per paziente è rimasto stabile a 0,4. Prima dell'intervento, 94 pazienti (26,5%) hanno avuto almeno una ospedalizzazione, e dopo l'intervento la percentuale è salita lievemente al 27,5%, mentre il numero medio di ricoveri è sceso da 0,4 a 0,3. A due anni, prima dell'intervento il 35,9% dei pazienti aveva avuto un accesso al Pronto soccorso, e la percentuale è salita sensibilmente a 45,5% nella coorte dell'intervento, con un aumento corrispondente da 0,7 a 0,8 di numero medio di accessi. La proporzione di pazienti ricoverati è aumentata lievemente da 34,5 a 37,4, e il numero medio di ricoveri è rimasto costante (**Tabella 7**).

Si è quindi osservato un sensibile aumento di accessi al Pronto soccorso in associazione con l'intervento, ma a questo non è corrisposto un aumento marcato di ricoveri.

In **Tabella 8** sono riportate le cause di accesso in Pronto soccorso e ospedalizzazioni nelle due coorti a uno e a due anni di follow-up, ristrette alle cause specifiche più frequenti: si osservano sia aumenti che diminuzioni, che non suggeriscono l'insorgenza di un'importante modifica del pattern di eventi avversi.

Tabella 8
Distribuzione (n.) delle cause di ospedalizzazione e di accesso in Pronto soccorso prima e dopo l'intervento

Cause più frequenti di ospedalizzazione o accesso al Pronto soccorso	Follow-up 1 anno: n. (%)		Follow-up 2 anni: n. (%)	
	Prima dell'intervento (354 pazienti)	Dall'intervento (334 pazienti)	Prima dell'intervento (354 pazienti)	Dall'intervento (334 pazienti)
<i>Aborto</i>	1(0)	0	1(0)	1(0)
<i>Neoplasie</i>	1(0)	1(0)	3(1)	4(1)
<i>Disordini renali</i>	4(1)	1(0)	6(2)	2(1)
<i>Complicanze cardiovascolari</i>	15(4)	10(3)	20(6)	23(7)
<i>Infezioni</i>	9(3)	8(2)	13(4)	20(6)

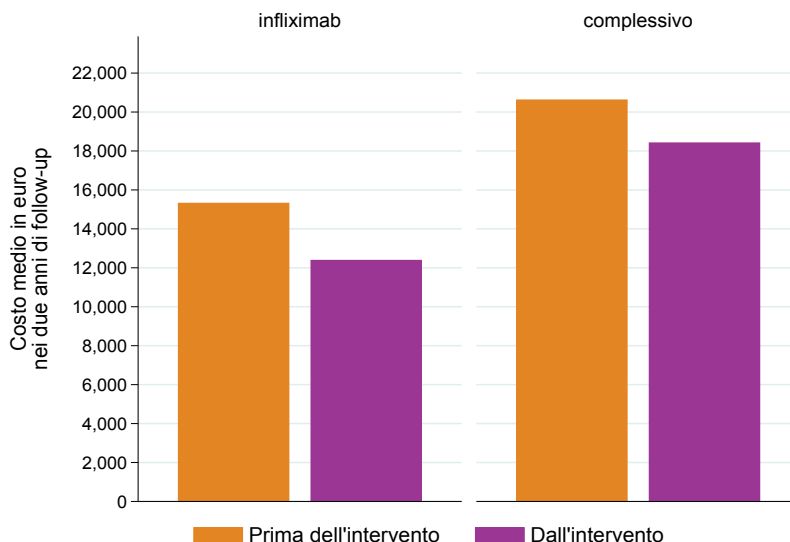
Valutazione farmaco-economica

La valutazione dei costi nelle due coorti evidenzia una sensibile riduzione dei costi nella coorte post-intervento, sia valutando i soli costi legati al trattamento con infliximab (*originator* e/o *biosimilare*) sia considerando i costi complessivi di gestione del paziente (**Figura 5**).

In particolare, si rileva un costo medio nei due anni di osservazione più elevato nella coorte pre-intervento sia considerando il solo costo legato al trattamento con infliximab (€14.315 vs 12.383), sia considerando il costo complessivo di gestione del paziente (€20.622 vs 18.414).

Figura 5

Costi medi (in Euro) nei due anni di osservazione per coorte di analisi e tipologia di costo



In particolare, rispetto agli altri costi di gestione si rileva complessivamente un peso maggiore dei costi associati ad accessi al Pronto soccorso e visite nei soggetti della coorte post-intervento (**Tabella 9**).

Tabella 9

Costi medi (in Euro) di gestione nei due anni di osservazione per coorte di analisi e voce di costo

	Pre-intervento		Dall'intervento	
	Media	Mediana	Media	Mediana
Costo infliximab	15.315	15.569	12.383	12.668
Costo altro biologico	3.281	0	3707	0
Costo visite	199	169	227	179
Costo ospedalizzazione	1.806	0	2045	0
Costo accessi al Pronto soccorso	20	0	53	0
Costo totale	20.622	20.023	18.414	17.822

Ulteriori sviluppi dello studio

Ulteriori analisi si rendono necessarie per chiarire appieno tutti gli effetti prodotti dall'intervento, ad esempio, quanto la riduzione dei costi sia da attribuire solo a uno *switch* a biosimilare, se ci sia stato, quindi, un effetto sul prezzo dei farmaci innescato dal "meccanismo concorrenziale".

Sia sul versante degli *outcome* clinici che su quello dei costi è necessario perfezionare l'analisi per stabilire quanto le differenze osservate nel secondo gruppo di pazienti siano da ricondurre alle differenze tra le caratteristiche dei pazienti nella coorte pre e post-intervento.

RISPOSTA

Con l'avvento dei farmaci biosimilari e il contemporaneo intervento della Regione Toscana, si sono osservati sia un inizio della prescrizione di biosimilare nei pazienti naïve, sia lo *switch* di una proporzione dei pazienti già in trattamento.

Nei pazienti naïve, all'intervento non si sono associate modifiche in termini di traiettorie di trattamento o di esiti di sicurezza, ma vi è stata una consistente intensificazione del monitoraggio.

Nei pazienti in trattamento pregresso si è osservata una lieve modifica della distribuzione delle traiettorie di trattamento associata all'intervento, con una modesta riduzione dei persistenti al trattamento, riconducibile in parte a una interruzione del trattamento, in parte ad uno *switch* ad altro anti-TNF. Gli accessi al Pronto soccorso sono aumentati, ma non i ricoveri, in particolare l'analisi delle cause di accesso non suggerisce l'insorgenza di un'importante modifica del *pattern* di eventi avversi. L'intensificazione del monitoraggio è stata considerevole.

Questi dati sembrano suggerire che all'intervento non si sia associato un cambiamento importante dell'efficacia del trattamento, né un peggioramento rilevante del *pattern* sicurezza, ma un drastico aumento del monitoraggio dei pazienti. Questo potrebbe riflettere un atteggiamento di prudenza dei clinici, che hanno ritenuto opportuno osservare con maggior attenzione il trattamento con un farmaco percepito come non familiare, e dei pazienti che hanno corrispondentemente posto attenzione a non trascurare sintomi sospetti.

Dal punto di vista economico, l'analisi evidenzia come l'introduzione di infliximab-biosimilare si sia associata a una riduzione dei costi diretti di trattamento. Il sensibile incremento degli altri costi di gestione del paziente ha parzialmente colmato tale riduzione, ma il costo complessivo è risultato, ciononostante, notevolmente minore.

La lettura composita della dimensione clinica e della dimensione economica suggerisce l'opportunità, da un lato, di valorizzare la capacità dei ricercatori di monitorare i fenomeni associati a interventi come questo, in modo da consentire a clinici e pazienti di viverli con

maggior serenità; dall'altro, di reinvestire una quota delle risorse liberate dall'intervento nella sfera di interesse degli stessi pazienti e clinici che vi sono stati coinvolti, in modo da condividere con essi il beneficio che il sistema ne ha ricavato.

Referenze

1. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA. 2018 Oct 2;320(13):1360-1372.
2. Scavone C, Sessa M, Clementi E, Corrao G, Leone R, Mugelli A, Rossi F, Spina E, Capuano A. Real World Data on the Utilization Pattern and Safety Profile of Infliximab Originator Versus Biosimilars in Italy: A Multiregional Study. BioDrugs. 2018 Oct 20. doi: 10.1007/s40259-018-0313-2. [Epub ahead of print]
3. Deliberazione 7 giugno 2010, n. 592 Farmaci Biosimili: direttive alle Aziende sanitarie ed agli Estav della Regione Toscana.
4. Deliberazione 7 aprile 2015, n. 450 Interventi sull'assistenza per farmaci e dispositivi medici per l'anno 2015.
5. Delibera GRT n. 960 del 6 settembre 2017 "Percorso gestione ordini di farmaci. Prime determinazioni in applicazione all'articolo 81 LR 40/2015. Revoca parziale della DGR n. 450/2015".
6. Delibera GRT n. 194 del 26 febbraio 2018 "Percorso gestione ordini di farmaci. Revoca della DGR n. 960/2017".