
FARMACO-UTILIZZAZIONE DI FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA MALATTIE INFIAMMATORIE IMMUNO-MEDIATE CRONICHE IN ITALIA

Federica Soardo, Andrea Spini, Giorgia Pellegrini, Chiara Bellitto, Luca L'Abbate, Ylenia Ingrassiotta, Marco Tuccori, Gianluca Trifirò – Dipartimento di Diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona, Verona, Italia
Giorgio Costa, Silvana Anna Maria Urru, Annalisa Campomori – APSS Trento, Trento, Italia
Clément Mathieu – Università di Bordeaux, INSERM, BPH, team AHeaD, Bordeaux, Francia
Olivia Leoni – Osservatorio epidemiologico regionale della Lombardia, Milano, Italia
Martina Zanforlini – Azienda regionale per l'Innovazione e gli acquisti, S.p.A, Milano, Italia
Domenica Ancona, Paolo Stella – Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Puglia
Anna Cavazzana, Angela Scapin – Azienda Zero, Regione Veneto, Italy
Sara Lopes, Valeria Belleudi – Dipartimento di Epidemiologia del Servizio sanitario regionale del Lazio, Roma, Italia
Stefano Ledda, Paolo Carta – Regione autonoma della Sardegna, Cagliari, Italia
Paola Rossi, Lucian Ejlli – Centro regionale di Farmacovigilanza del Friuli-Venezia Giulia, Trieste, Italia
Ester Sapigni, Aurora Puccini – Centro regionale di Farmacovigilanza dell'Emilia-Romagna, Bologna, Italia
Rita Francesca Scarpelli – Dipartimento Salute e welfare, Regione Calabria, Catanzaro, Italia
Giovambattista De Sarro – Università “Magna Graciae” di Catanzaro, Catanzaro, Italia
Alessandra Allotta, Sebastiano Addario Pollina – Osservatorio Epidemiologico del Servizio sanitario regionale della Sicilia, Palermo, Italia
Roberto Da Cas, Stefania Spila-Alegiani, Marco Massari – Istituto superiore di Sanità, Roma, Italia
Giampaolo Bucaneve – Centro regionale di Farmacovigilanza dell'Umbria, Perugia, Italia
Antea Maria Pia Mangano, Francesco Balducci – Agenzia regionale sanitaria della Regione Marche, Ancona, Italy
Carla Sorrentino – Unità Farmaceutica regionale, Regione Abruzzo, Italia
Ilenia Senesi – Centro regionale di Farmacovigilanza dell'Abruzzo, Teramo, Italia
Rosa Gini – Agenzia regionale di Sanità della Toscana, Firenze, Italia

DOMANDA

Quale è stato l'utilizzo di farmaci biologici nei pazienti anziani per il trattamento delle malattie infiammatorie immuno-mediate croniche in Italia dal 2010 al 2022?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Le malattie infiammatorie immuno-mediate (IMID) comprendono un gruppo clinicamente diverso di patologie croniche, come la psoriasi (PsO), l'artrite psoriasica (PsA), la malattia di Crohn (CD), la colite ulcerosa (UC), l'artrite reumatoide (RA), la spondilite anchilosante (AS), che negli ultimi decenni sono aumentate in termini di prevalenza anche nella popolazione anziana [1]. I farmaci biologici, come gli inibitori del TNF- α , le anti-interleuchine, gli immunosoppressori selettivi (abatacept) e le anti-integrine (vedolizumab), rappresentano opzioni farmacologiche comunemente

utilizzate per il trattamento delle IMID di grado moderato-grave. Tuttavia, l'utilizzo di un farmaco biologico in pazienti anziani affetti da IMID può rappresentare una sfida per i medici a causa della maggiore suscettibilità, in età avanzata, a reazioni avverse potenzialmente gravi, della presenza di controindicazioni e delle limitate evidenze sul profilo beneficio-rischio di questi farmaci nella popolazione anziana. È noto che i pazienti anziani possono presentare alterazioni della farmacocinetica e della farmacodinamica [2], le quali possono influenzare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici. Una meta-analisi pubblicata recentemente ha mostrato che gli utilizzatori anziani di farmaci biologici hanno un rischio maggiore di infezioni rispetto agli utilizzatori più giovani, evidenziando la necessità di studi *real-world* su larga scala che valutino la sicurezza della terapia biologica nei pazienti anziani con IMID per informare la pratica clinica [3]. Inoltre, la politerapia, comune nei pazienti anziani, può aumentare il rischio di interazioni farmaco-farmaco nei consumatori di farmaci biologici, portando potenzialmente a un aumento della tossicità o a una riduzione dell'efficacia [4]. Un precedente studio italiano ha riportato che i pazienti trattati con farmaci biologici nel mondo reale sono sostanzialmente più anziani di quelli arruolati negli studi clinici autorizzati [5].

Questo studio ha come obiettivo quello di descrivere i pattern di utilizzo e la persistenza ai farmaci biologici specificamente nei pazienti anziani con IMID nel contesto *real-world* italiano negli anni 2010-2022.

Il protocollo di questo studio retrospettivo, descrittivo, di coorte è stato registrato nel catalogo HMA-EMA (EUPAS1000000211) e, come parte del progetto VALORE, è stato approvato dai comitati etici degli Ospedali di Messina e Verona.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Fonte dati

La rete VALORE raccoglie dati amministrativi completamente anonimizzati da molte regioni italiane relativi a utilizzatori di farmaci biologici. In particolare, per la conduzione di questo studio sono stati utilizzati i dati amministrativi di 13 regioni italiane (Abruzzo, Calabria, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, Marche, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Veneto) che coprono circa 46 milioni di abitanti (77,3% della popolazione italiana). In particolare, sono stati utilizzati i seguenti flussi amministrativi relativi agli utilizzatori di farmaci biologici: schede di dimissione ospedaliera, dispensazione di farmaci da parte delle farmacie territoriali e ospedaliere, esenzione dal ticket per le prestazioni sanitarie, anagrafe degli abitanti e dati relativi alle prestazioni ambulatoriali [6]. Nei dati amministrativi regionali, i farmaci biologici sono codificati utilizzando il sistema di classificazione

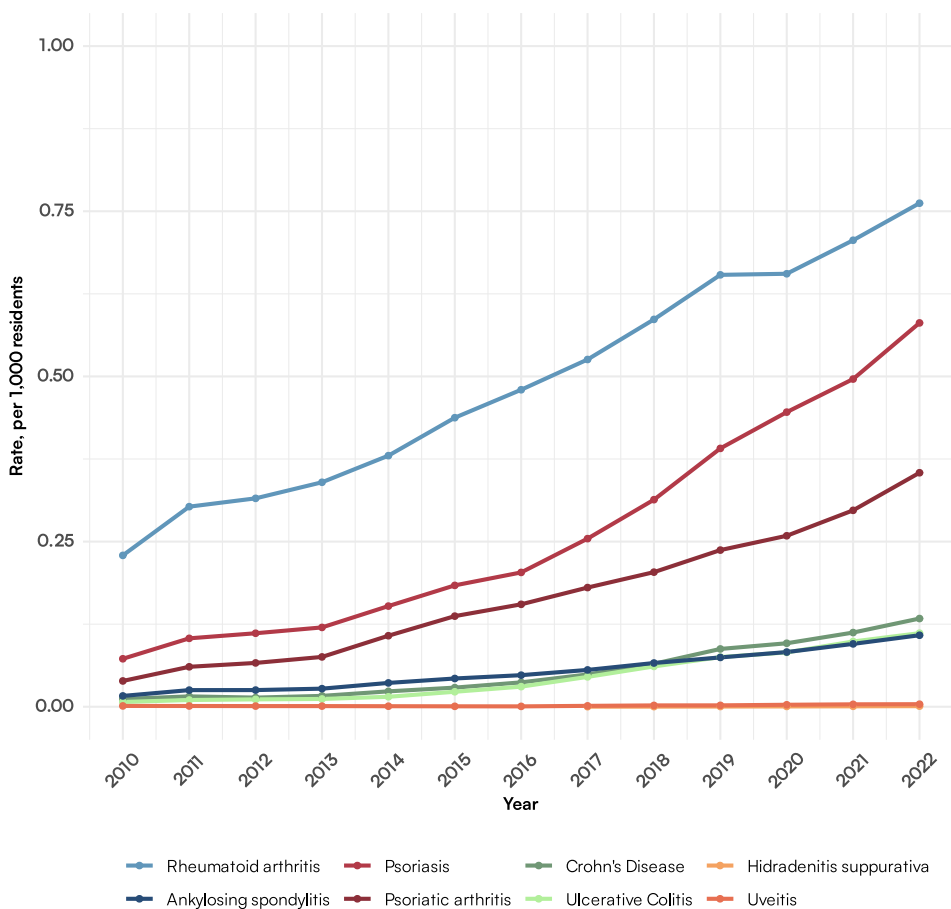
Anatomico Terapeutico Chimico (ATC) e l'AIC, mentre le cause dei ricoveri e le esenzioni sono codificate utilizzando l'ICD-9-CM. Le indicazioni dei farmaci biologici sono state recuperate attraverso un META-algoritmo validato, sviluppato nell'ambito del progetto VALORE [7]. Uno strumento di analisi distribuita basato su R e sviluppato dall'Istituto superiore di Sanità (TheShinISS) è stato utilizzato da ciascun centro per elaborare localmente i dati utilizzando un *common data model*, condividendo solo un set di dati completamente anonimizzato per l'analisi centrale.

POPOLAZIONE DI STUDIO E CARATTERIZZAZIONE

Sono stati identificati tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dispensazione di farmaco biologico approvato per il trattamento delle IMID studiate (CD, UC, PsA, PsO, RA e AS) tra il 1 gennaio 2010 e il 31 dicembre 2022 (utilizzatori prevalenti) con un'età ≥ 65 anni. Tra questi, successivamente, sono stati selezionati tutti gli utilizzatori incidenti di farmaci biologici (nessuna dispensazione di farmaco biologico in qualsiasi momento prima della data di inizio del trattamento, ovvero la data indice) con almeno 1 anno di look back e 1 anno di follow-up nel database. I pazienti sono stati seguiti dalla data indice fino al verificarsi di uno dei seguenti eventi: a) morte del paziente; b) emigrazione dalla regione; c) fine del periodo di studio o fine della raccolta dei dati.

Negli anni 2010-2022, sono stati identificati complessivamente 45.211 consumatori prevalenti con un'età ≥ 65 anni. La prevalenza del consumo di farmaci biologici nei pazienti anziani ha mostrato un trend crescente nel periodo di studio (+ 463,6%), passando da 0,44 per 1.000 residenti nel 2010 a 2,48 per 1.000 residenti nel 2022. La prevalenza di utilizzo di farmaci biologici in pazienti anziani stratificata per indicazione di utilizzo è riportata in **Figura 1**. Ciò è in linea con le evidenze che suggeriscono l'aumento della prevalenza delle IMID nelle persone di età superiore ai 60 anni [8]. Inoltre, tra il 2019 e il 2020 è stata osservata una leggera diminuzione del consumo di farmaci biologici, probabilmente come effetto della pandemia COVID-19.

Figura 1
Prevalenza d'uso di farmaci biologici nei pazienti italiani anziani con IMID dal 2010 al 2022, stratificata per indicazione d'uso



Complessivamente, sono stati identificati 25.284 utilizzatori incidenti anziani di farmaci biologici.

Tra questi utilizzatori, è stato osservato un rapporto femmine/maschi di 1,6 e un'età media di 71,0 anni (SD: 5,2). 1.900 utilizzatori incidenti over 80 sono stati inoltre inclusi (**Tabella 1**). Da notare che questi pazienti sono quasi totalmente esclusi dagli studi clinici autorizzativi sui farmaci biologici nelle IMID e in letteratura scientifica non sono ancora disponibili informazioni sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici in questa popolazione.

La durata mediana del follow-up è stata di 4,2 (range interquartile: 2,5 - 6,6) anni. Alla data indice, la maggior parte degli utilizzatori incidenti aveva ricevuto

adalimumab (n = 5.667; 22,4%), oppure etanercept (n = 5.638; 22,3%) o abatacept (n = 2.772; 11,0%). Le indicazioni d'uso più comuni sono state RA (n = 8.371; 33,1%) e PsO (n = 5.526; 21,9%), anche se in circa il 18% degli utilizzatori l'indicazione d'uso non è stata identificata o sono state trovate delle indicazioni che non corrispondevano ad indicazioni approvate del farmaco. Circa un quarto delle indicazioni mancanti riguardava il tocilizumab. Tocilizumab è approvato per la RA e per altre indicazioni, come l'arterite a cellule giganti e il COVID-19. In particolare, l'arterite a cellule giganti è una malattia con un'età media di insorgenza di 70 anni [9]. Il META-algoritmo utilizzato per distinguere le indicazioni all'uso dei farmaci biologici nei dati amministrativi [7] non ha tenuto conto di indicazioni non-IMID come l'arterite a cellule giganti o il COVID-19, spiegando così la percentuale più elevata di pazienti trattati con tocilizumab senza un'indicazione.

Tra le comorbidità, la più frequente era l'ipertensione (78,4%), seguita dal diabete mellito (20,6%). Complessivamente, l'uso precedente di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), glucocorticoidi per uso sistemico e DMARD convenzionali (cDMARD) è stato riscontrato rispettivamente nell'86,0%, nell'84,3% e nell'80,6% degli utilizzatori incidenti. Invece, l'utilizzo di JAK-inibitori prima del trattamento con il farmaco biologico indice è stato riscontrato in meno dell'1% (n=193) degli utilizzatori incidenti. Questo risultato è comunque in contrasto con le raccomandazioni delle linee guida cliniche di ogni IMID. Inoltre, nel 2022, un'avvertenza dell'EMA [10] ha raccomandato di limitare l'uso dei JAK-inibitori nei pazienti di età ≥ 65 anni, nei fumatori e in quelli a rischio di neoplasie e problemi cardiovascolari e di utilizzarli solo se non sono disponibili altre opzioni terapeutiche.

Infine, circa due terzi degli utilizzatori incidenti erano in politerapia nei tre mesi precedenti l'inizio del trattamento biologico.

Tabella 1
Caratteristiche degli utilizzatori incidenti di farmaci biologici

	Totale N = 25.284	Inibitori del TNF-alfa N = 14.974	Anti-interleu- chine N = 6.255	Immunosoppressori selettivi N = 2.772	Anti-integrine N = 1.283
Sesso, n (%)					
Femmine	15.659 (61,9)	9.412 (62,9)	3.612 (57,7)	2.154 (77,7)	481 (37,5)
Maschi	9.625 (38,1)	5.562 (37,1)	2.643 (42,3)	618 (22,3)	802 (62,5)
Età media, anni (SD)	71,0 (5,2)	70,8 (5,1)	71,1 (5,5)	71,6 (5,1)	71,5 (5,1)
Fascia d'età, n (%)					
65-69	12.191 (48,2)	7.447 (49,7)	3.067 (49,0)	1.131 (40,8)	546 (42,6)
70-74	7.241 (28,6)	4.301 (28,7)	1.665 (26,6)	867 (31,3)	408 (31,8)
75-79	3.908 (15,5)	2.209 (14,8)	936 (15,0)	541 (19,5)	222 (17,3)
80-84	1.507 (6,0)	790 (5,3)	433 (6,9)	196 (7,1)	88 (6,9)
≥85	437 (1,7)	227 (1,5)	154 (2,5)	37 (1,3)	19 (1,4)
Follow-up mediano, anni (IQR)	4,2 (2,5 – 6,6)	4,8 (2,7 – 7,4)	3,4 (2,1– 5,1)	4,6 (2,8 – 6,7)	3,0 (2,0 – 4,3)
Farmaco alla data indice, n (%)					
Adalimumab	5.667 (22,4)	5.667 (37,8)	-	-	-
Certolizumab	931 (3,7)	931 (6,2)	-	-	-
Etanercept	5.638 (22,3)	5.638 (37,7)	-	-	-
Infliximab	1.419 (5,6)	1.419 (9,5)	-	-	-
Golimumab	1.319 (5,2)	1.319 (8,8)	-	-	-
Abatacept	2.772 (11,0)	-	-	2.772 (100)	-
Vedolizumab	1.283 (5,1)	-	-	-	1.283 (100)
Secukinumab	1.437 (5,7)	-	1.437 (23,0)	-	-
Ustekinumab	1.097 (4,3)	-	1.097 (17,5)	-	-
Tocilizumab	2.347 (9,3)	-	2.347 (37,5)	-	-
Altri ^a	1.374 (5,4)	-	1.374 (22,0)	-	-
Indicazione, n (%)					
Psoriasi	5.526 (21,9)	3.253 (21,7)	2.273 (36,3)	-	-
Artrite psoriasica	2.919 (11,5)	2.054 (13,7)	483 (7,7)	382 (13,8)	-
Morbo di Crohn	1.444 (5,6)	802 (5,4)	159 (2,6)	-	483 (37,6)
Colite ulcerosa	1.485 (5,8)	750 (5,0)	21 (0,3)	-	714 (55,7)
Artrite reumatoide	8.371 (33,1)	4.898 (32,7)	1.432 (22,9)	2.041 (73,6)	-
Spondilite anchilosante	858 (3,4)	749 (5,0)	109 (1,8)	-	-
Idrosadenite suppurativa	7 (0,1)	7 (0,1)	-	-	-
Uveite	43 (0,2)	37 (0,2)	6 (0,1)	-	-
Mancante o non correttamente identificata	4.631 (18,3)	2.424 (16,2)	1.772 (28,3)	349 (12,6)	86 (6,7)
Comorbidità, n (%)					
Iperensione	19.833 (78,4)	11.562 (77,2)	5.085 (81,3)	2.186 (78,9)	1.000 (77,9)
Cardiopia ischemica	2.038 (8,1)	1.046 (7,0)	611 (9,8)	237 (8,5)	144 (11,2)
Scompenso cardiaco	1.035 (4,1)	520 (3,5)	306 (4,9)	124 (4,5)	85 (6,6)
Malattia cerebrovascolare	1.344 (5,3)	733 (4,9)	378 (6,0)	153 (5,5)	80 (6,2)
Fibrillazione atriale	1.079 (4,3)	520 (3,5)	335 (5,4)	122 (4,4)	102 (8,0)
Diabete mellito	5.200 (20,6)	2.958 (19,8)	1.458 (23,3)	517 (18,7)	267 (20,8)
Insufficienza renale	745 (2,9)	383 (2,6)	244 (3,9)	54 (1,9)	64 (5,0)
Malattia epatica cronica	1.113 (4,4)	628 (4,2)	290 (4,6)	106 (3,8)	89 (6,9)
Malattia polmonare cronica	1.297 (5,1)	643 (4,3)	382 (6,1)	180 (6,5)	92 (7,2)
Precedenti trapianti	57 (0,2)	36 (0,2)	15 (0,2)	4 (0,1)	2 (0,2)
Precedenti infezioni	2.195 (8,6)	1.116 (7,5)	582 (9,3)	276 (10,0)	221 (17,2)
Precedente uso di farmaci attivi sul sistema immunitario, n (%)^b					
cDMARDs	20.375 (80,6)	12.159 (81,2)	4.398 (70,3)	2.581 (93,1)	1.237 (96,4)
JAK inibitori	193 (0,8)	96 (0,6)	57 (0,9)	40 (1,4)	-
FANS	21.732 (86,0)	12.922 (86,3)	5.328 (85,2)	2.561 (92,4)	921 (71,8)
Glucocorticoidi	21.310 (84,3)	12.486 (83,4)	5.106 (81,6)	2.591 (93,5)	1.127 (87,8)
Uso concomitante di cDMARDs, n (%)^c	7.250 (28,7)	4.635 (31,0)	1.117 (17,9)	1.361 (49,1)	137 (10,7)
Uso concomitante di glucocorticoidi, n (%)^c	4.038 (16,0)	2.440 (16,3)	828 (13,2)	674 (24,3)	96 (7,5)
Polifarmacoterapia nei tre mesi precedenti, n (%)^d	16.704 (66,1)	10.362 (69,2)	3.698 (59,1)	2.016 (72,7)	628 (48,9)

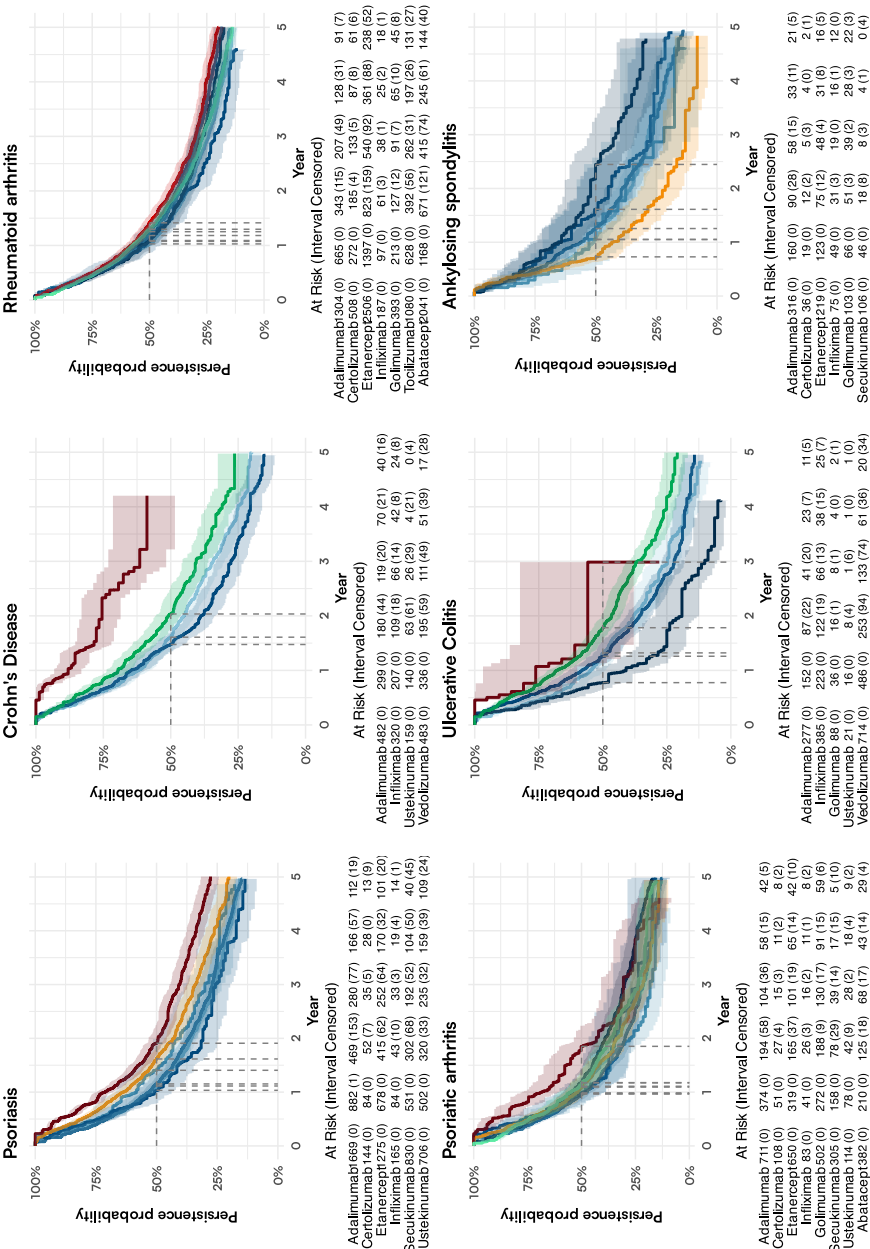
cDMARDs: farmaci antireumatici convenzionali; IQR: range interquartile; FANS: Farmaci antinfiammatori non steroidei; SD: Deviazione standard; SmPC: Riassunto delle caratteristiche del prodotto; ^aAltri: anakinra (n=251), brodalumab (n=115), guselkumab (n=221), ixekizumab (n=384), Risankizumab (n=116), sarilumab (n=230), tildrakizumab (n=57); ^bIl precedente uso di farmaci valutato in qualsiasi momento prima della data indice. ^cUso concomitante di cDMARDs e glucocorticoidi: valutato nei 3 mesi successivi alla data indice; ^dPolifarmacoterapia: cinque o più classi farmacologiche diverse nei tre mesi precedenti l'inizio del trattamento biologico.

PERSISTENZA AL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI

La persistenza al farmaco biologico di prima linea nel tempo è stata valutata e stratificata per indicazione d'uso e farmaco. Il numero di giorni coperti per ogni somministrazione di farmaco biologico è stato calcolato in base alle rispettive *defined daily doses* (DDD) [11]. I consumatori di farmaci biologici sono stati considerati *discontinuers* se non sono state registrate ulteriori erogazioni entro i 60 giorni (*grace period*) successivi all'ultimo giorno di copertura del farmaco biologico. Poiché alcuni dei farmaci biologici devono essere iniziati con dosi di carico, non è stato considerato lo *stockpiling* per evitare una sovrastima della copertura del trattamento utilizzando le DDD. I pazienti sono stati censurati in caso di decesso o fine del follow-up nei dati amministrativi oppure al termine del periodo di studio. La persistenza al trattamento è stata analizzata mediante curve di Kaplan Meier. In caso di passaggio a un altro farmaco biologico (*switch*), il paziente è stato considerato *discontinuer* del farmaco indice (la data della prima dispensazione del nuovo farmaco è stata considerata come data di interruzione).

Complessivamente, durante il primo anno di trattamento, circa la metà (54,4%) dei pazienti anziani trattati con farmaco biologico era ancora in trattamento con il farmaco indice, mentre questa percentuale è scesa al 36,5% e al 16,9% rispettivamente a 2 e 5 anni di follow-up. Il tempo mediano più elevato per l'interruzione del trattamento è stato osservato per vedolizumab (686 giorni, IQR [622; 749]), ustekinumab (535 giorni, IQR [511; 559]) e abatacept (446 giorni, IQR [417; 477]), rispetto agli inibitori del TNF- α (375 giorni, IQR: [365; 387]). La **Figura 2** mostra la probabilità di un soggetto di essere persistente al farmaco biologico di prima linea in base all'indicazione d'uso durante il follow-up. Per quanto riguarda la PsO/PsA, i pazienti che hanno iniziato il trattamento con ustekinumab hanno riportato una persistenza maggiore rispetto agli altri trattamenti biologici. Per quanto riguarda le malattie infiammatorie intestinali (IBD), i pazienti che iniziano il trattamento con vedolizumab e ustekinumab hanno mostrato una maggiore persistenza del trattamento rispetto agli altri utilizzatori di farmaci biologici a 1 anno (UC: 68,1% e 76,2% rispettivamente; CD: 69,6% e 88,1% rispettivamente), mentre gli utilizzatori di golimumab (approvato solo per UC) hanno riportato il tempo mediano più basso per l'interruzione (282 giorni, IQR [236; 395]).

Figura 2
Curve di Kaplan Meier relative alla persistenza alla prima linea di farmaco biologico ricevuto, stratificate sulla base del principio attivo, per indicazione d'uso



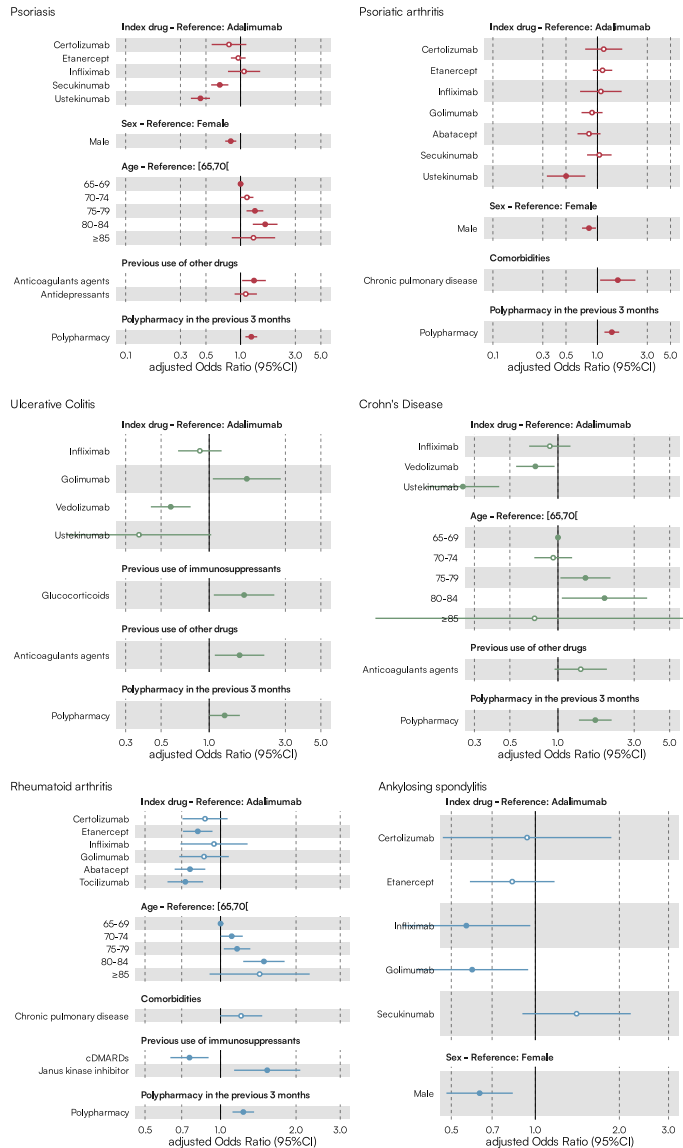
Per quanto riguarda l'area reumatologica, i pazienti hanno mostrato un tasso di persistenza del trattamento piuttosto comparabile tra le diverse molecole, ad eccezione del secukinumab (approvato solo per la AS) che ha riportato il tempo mediano più basso di interruzione del trattamento, pari a 260 giorni [IQR 231; 413].

I nostri risultati hanno evidenziato che, complessivamente, il 50% dei pazienti ha avuto almeno una interruzione del trattamento con farmaco biologico dopo un anno. Tuttavia, sono state osservate differenze in base all'indicazione d'uso e al farmaco biologico di riferimento. In particolare, i pazienti con IBD che hanno iniziato con ustekinumab o vedolizumab hanno mostrato la più alta persistenza al trattamento. Secondo le raccomandazioni dell'EMA, entrambi questi farmaci dovrebbero essere utilizzati quando la terapia convenzionale o gli inibitori del TNF- α sono inefficaci, non più efficaci o non tollerati dal paziente [12,13]; pertanto, l'uso di questi farmaci come farmaci biologici di prima linea dovrebbe essere limitato. Tuttavia, le evidenze della letteratura suggeriscono un profilo favorevole di questi farmaci nella popolazione anziana: uno studio retrospettivo su pazienti anziani con malattia di Crohn condotto in Canada tra il gennaio 2000 e il gennaio 2020, suggerisce che ustekinumab è un'opzione biologica efficace e sicura per i pazienti anziani [14]. Inoltre, un ampio studio retrospettivo multicentrico e multinazionale ha dimostrato che, nonostante i diversi meccanismi d'azione, sia ustekinumab che vedolizumab hanno un'efficacia comparabile e un profilo di sicurezza favorevole nei pazienti anziani con IBD [15]. Uno studio recente suggerisce inoltre che vedolizumab e ustekinumab dovrebbero essere considerati opzioni terapeutiche di prima linea per le IBD da moderate a gravi negli anziani [16]. Questi risultati sono stati confermati anche da studi condotti nella popolazione adulta, anche se tali risultati si riferiscono principalmente a trattamenti di seconda o successiva linea [17–19]. Da notare inoltre che i pazienti più anziani possono essere più suscettibili ad eventi avversi, come le infezioni, o alla mancanza di efficacia che possono aver determinato tassi più elevati di non persistenza.

Infine, la **Figura 3** riporta il rischio di interruzione del trattamento a un anno di follow-up, stratificato per indicazione d'uso. Per identificare i predittori dell'interruzione del trattamento con farmaco biologico a un anno, specificamente per ciascuna indicazione d'uso, sono stati eseguiti modelli di regressione logistica. Le seguenti covariate sono state inizialmente incluse nei modelli univariati: sesso, classe di età alla data indice (classificata come segue: 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 e ≥ 85), farmaco indice, comorbidità (ipertensione, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, malattia cerebrovascolare, fibrillazione atriale, diabete mellito, malattia polmonare cronica, insufficienza renale, malattia epatica cronica, precedente trapianto, infezione precedente), valutate in qualsiasi momento prima della data indice, l'uso precedente di immunosoppressori e altri farmaci di interesse, nonché la politerapia (ricezione di almeno cinque classi farmacologiche

diverse nei tre mesi precedenti l’inizio del trattamento biologico). Le covariate che sono risultate associate in modo statisticamente significativo all’interruzione del trattamento nell’analisi univariata sono state mantenute nell’analisi multivariata finale. I risultati sono stati riportati come Odds Ratio (OR) insieme all’intervallo di confidenza al 95%.

Figura 3
Rischio aggiustato di interruzione del trattamento con farmaci biologici a un anno nei pazienti anziani, stratificato per indicazione d’uso



Rispetto agli utilizzatori incidenti di adalimumab, nei pazienti con RA, quelli che iniziavano etanercept [OR 0,81 (95%CI 0,71-0,93)], abatacept [OR 0,76 (95%CI 0,66-0,87)] e tocilizumab [OR 0,72 (95%CI 0,61-0,85)] avevano un rischio minore di interruzione. Un rischio minore di interruzione è stato osservato anche tra gli utilizzatori incidenti di ustekinumab per le indicazioni PsO [OR 0,45 (95%CI 0,37-0,54)] e PsA [OR 0,50 (95%CI 0,33-0,76)] [questo vale anche per gli utilizzatori di secukinumab con PsO: OR 0,66 (95%CI 0,55-0,78)]. Gli utilizzatori di vedolizumab con UC e CD avevano un rischio inferiore di interruzione [OR 0,57 (95%CI 0,43-0,77) e OR 0,72 (95%CI 0,55-0,95), rispettivamente] rispetto a quelli che avevano iniziato con adalimumab. Un rischio ridotto è stato osservato anche per gli utilizzatori di ustekinumab con UC [OR 0,25 (95%CI 0,15-0,42)]. Al contrario, i pazienti con UC che iniziavano il trattamento biologico con golimumab avevano un rischio maggiore di interruzione [OR 1,72 (95%CI 1,06-2,82)]. Nei pazienti con RA, l'uso precedente di cDMARDs era associato a un rischio minore di interruzione del farmaco biologico [OR 0,75 (95%CI 0,63-0,90)]. Infine, la politerapia è stata associata a un rischio significativamente più elevato di interruzione in tutte le indicazioni d'uso, tranne che per la AS così come generalmente una età più avanzata alla data indice.

In particolare, nei pazienti anziani con IBD che ricevono farmaci biologici, l'età avanzata è associata a un rischio di infezione più elevato e questi pazienti hanno un rischio tre volte maggiore di sviluppare infezioni rispetto ai pazienti più giovani [3,20]. Anche il sesso femminile è stato precedentemente riportato come fattore predittivo di interruzione delle terapie biologiche per la psoriasi, confermando i risultati del nostro studio [21]. In generale quindi, sia l'età avanzata che la politerapia sono state associate generalmente ad una minore persistenza ad un anno (in media 50%) mettendo in evidenza la necessità di indagini più approfondite sul rapporto rischio-beneficio di questi farmaci in questa sotto-popolazione di utilizzatori.

PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO

Questo studio presenta alcuni punti di forza. In primo luogo, abbiamo incluso un'ampia coorte di pazienti (circa 25.000 utilizzatori incidenti di farmaci biologici con IMID) con un follow-up complessivo di 10 anni. In secondo luogo, l'ampio periodo di studio ha permesso di descrivere la persistenza al farmaco biologico indice a 5 anni di follow-up dopo la data indice. Inoltre, abbiamo considerato tutti i farmaci biologici approvati per le IMID, non limitando quindi l'analisi ai farmaci approvati per una sola di queste patologie, come fatto in studi precedenti. Infine, abbiamo esplorato i fattori predittivi dell'interruzione dei farmaci biologici, che finora non sono stati studiati nella popolazione anziana.

Tuttavia, lo studio presenta alcuni limiti. In primo luogo, abbiamo riscontrato che circa il 16,3% dei pazienti aveva un'indicazione mancante. In particolare, all'interno

della classe delle anti-interleuchine, la maggior parte delle indicazioni mancanti (circa il 70%) riguardava pazienti trattati con tocilizumab come precedentemente commentato. In secondo luogo, informazioni come la gravità della malattia non erano disponibili nei dati amministrativi, limitando così l'interpretazione dei nostri risultati. Infine, le DDD sono state utilizzate per calcolare la copertura di singoli episodi di trattamento, ma non si possono escludere variazioni di dosaggio basate sul peso del paziente, anche se, per la maggior parte delle indicazioni, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei farmaci biologici non sono riportate variazioni di dosaggio per i pazienti anziani rispetto ai pazienti adulti.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Questo ampio studio di coorte condotto su oltre 25.000 pazienti italiani anziani con IMID ha documentato un aumento di circa 6 volte dell'uso di terapie biologiche negli anni 2010-2022. Il tasso complessivo di persistenza del trattamento con farmaco biologico tra i pazienti di età ≥ 65 anni a un anno è stato del 50%. La polifarmacoterapia e un'età più avanzata erano generalmente associate a un rischio maggiore di interruzione del trattamento ad un anno. Risulta quindi necessario condurre studi osservazionali su larga scala per indagare il profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici nel mondo reale, soprattutto per i pazienti molto anziani, che di solito non sono inclusi in studi clinici randomizzati.

Riferimenti bibliografici

- [1] Wu D, Jin Y, Xing Y, Abate MD, Abbasian M, Abbasi-Kangevari M, et al. Global, regional, and national incidence of six major immune-mediated inflammatory diseases: findings from the global burden of disease study 2019. *EClinicalMedicine*. 2023;64:102193.
- [2] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41:67–76.
- [3] Borren NZ, Ananthakrishnan AN. Safety of Biologic Therapy in Older Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17:1736-1743.e4.
- [4] Armanious M, Vender R. A Review of Drug-Drug Interactions for Biologic Drugs Used in the Treatment of Psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2021;25:38–44.
- [5] Ingrasciotta Y, Spini A, L'Abbate L, Fiore ES, Carollo M, Ientile V, et al. Comparing clinical trial population representativeness to real-world users of 17 biologics approved for immune-mediated inflammatory diseases: An external validity analysis of 66,639 biologic users from the Italian VALORE project. *Pharmacol Res*. 2024;200:107074.
- [6] Trifirò G, Isgrò V, Ingrasciotta Y, Ientile V, L'Abbate L, Foti SS, et al. Large-Scale Postmarketing Surveillance of Biological Drugs for Immune-Mediated Inflammatory Diseases Through an Italian Distributed Multi-Database Healthcare Network: The VALORE Project. *BioDrugs*. 2021;35:749–64.

- [7] Spini A, L'Abbate L, Ingrassiotta Y, Pellegrini G, Carollo M, Ientile V, et al. Development and Validation of a META-Algorithm to Identify the Indications of Use of Biological Drugs Approved for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases from Claims Databases: Insights from the VALORE Project. *Clin Epidemiol.* 2024;Volume 16:395–407.
- [8] Lahaye C, Tatar Z, Dubost J-J, Soubrier M. Overview of biologic treatments in the elderly. *Joint Bone Spine.* 2015;82:154–60.
- [9] Saha P, Srikantharajah D, Kaul A, Sofat N. Tocilizumab for relapsing and remitting giant cell arteritis: a case series. *J Med Case Rep.* 2022;16:389.
- [10] European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>.
- [11] WHO. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>.
- [12] EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf.
- [13] EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf.
- [14] Garg R, Aggarwal M, Butler R, Achkar JP, Lashner B, Philpott J, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Elderly Crohn's Disease Patients. *Dig Dis Sci.* 2022;67:3138–47.
- [15] Holvoet T, Truyens M, De Galan C, Peeters H, Gismero FM, Elorza A, et al. Safety and Effectiveness of Vedolizumab and Ustekinumab in Elderly Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Real-Life Multicentric Cohort Study. *J Clin Med.* 2024;13:365.
- [16] Clement B, De Felice K, Afzali A. Indications and safety of newer IBD treatments in the older patient. *Curr Gastroenterol Rep.* 2023;25:160–8.
- [17] Zhdanava M, Ding Z, Manceur AM, Muser E, Lefebvre P, Holiday C, et al. Treatment persistence among bio-naïve patients with Crohn's disease initiated on ustekinumab or adalimumab. *Curr Med Res Opin.* 2023;39:533–43.
- [18] Zhdanava M, Zhao R, Manceur AM, Ding Z, Kachroo S, Holiday C, et al. Persistence and other treatment patterns among bio-experienced patients with Crohn's disease initiated on ustekinumab or adalimumab. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023;29:907–16.
- [19] Na JE, Park YE, Park J, Kim T-O, Lee JH, Park SB, et al. Comparative real-world outcomes between ustekinumab, infliximab, and adalimumab in bio-naïve and bio-experienced Crohn's disease patients: a retrospective multicenter study. *BMC Gastroenterol.* 2024;24:306.
- [20] LeBlanc J-F, Wiseman D, Lakatos PL, Bessisow T. Elderly patients with inflammatory bowel disease: Updated review of the therapeutic landscape. *World J Gastroenterol.* 2019;25:4158–71.
- [21] van der Schoot LS, van den Reek JMPA, Groenewoud JMM, Otero ME, Njoo MD, Ossenkoppele PM, et al. Female patients are less satisfied with biological treatment for psoriasis and experience more side-effects than male patients: results from the prospective BioCAPTURE registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2019;33:1913–20.