Prioritizzazione degli outcome per la generazione di *real-world evidence* nelle malattie infiammatorie immuno-mediate: una survey condotta tra clinici e pazienti italiani

Andrea Spini[1], Melissa Ballestrin[1], Luca L'Abbate[1], Chiara Bellitto[1], Salvatore Leone[2], Enrica Previtali[2], Valeria Corazza[3], Silvia Tonolo[4], Maurizio Rossini[5,6], Paolo Gisondi[7], Claudio Guarneri[8], Massimo Claudio Fantini[9], Andrea Doria[5,10], Edoardo Vincenzo Savarino[10], Angela Variola[11], Cristiano Pagnini[12], Linda Ceccarelli[13], Lorenzo Di Spazio[14], Gianluca Trifirò[1]

[1] *Department of Diagnostics and Public Health, University of Verona, Verona, Italy*
[2] *AMICI ETS, Associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino, Milano, Italy*
[3] *APIAFCO, Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza ETS, Bologna, Italy*
[4] *Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR), Roma, Italy*
[5] *Società Italiana di Reumatologia (SIR), Italy*
[6] *Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italy*
[7] *Sezione di Dermatologia e Venereologia, Dipartimento di Medicina, Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italy*
[8] *Dipartimento di Scienze Biomediche e Odontoiatriche e delle Immagini Morfo-Funzionali, Università di Messina, Messina, Italy*
[9] *Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari, Cagliari, Italy*
[10] *Azienda Ospedale-Università di Padova, Università di Padova, Padova, Italy*
[11] *IBD Unit, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella, Italy*
[12] *Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma, Italy*
[13] *UO Gastroenterologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy*
[14] *UO Farmacia Ospedaliera Nord, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata del Trentino (ASUIT), Italy*

Domanda

Quali sono, per medici e pazienti italiani, gli outcome da prioritizzare relativamente ai farmaci immunosoppressori nelle malattie infiammatorie croniche immuno-mediate, quando si generano evidenze dai dati della pratica clinica (real-world data)?

Contesto della domanda

Le malattie infiammatorie croniche immuno-mediate (IMID) comprendono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da disregolazione del sistema immunitario e infiammazione persistente, tra cui l'artrite reumatoide, la spondilartrite, le malattie infiammatorie croniche intestinali (come la malattia di

Crohn e la colite ulcerosa) e diverse patologie dermatologiche, come la psoriasi. Il trattamento farmacologico delle IMID si è storicamente basato su corticosteroidi e immunosoppressori convenzionali. Negli ultimi vent'anni però il panorama terapeutico si è ampliato considerevolmente con l'introduzione dei farmaci biologici (ad esempio gli inibitori del TNF-alfa e le anti-interleuchine) e, più recentemente, degli inibitori delle Janus chinasi (JAK) [1]. Parallelamente, la crescente disponibilità di farmaci biosimilari ha ulteriormente ampliato le opzioni terapeutiche, con importanti implicazioni per la pratica clinica e per la sostenibilità dei sistemi sanitari [2]. Le evidenze a supporto dell'uso degli immunosoppressori derivano principalmente dagli studi clinici randomizzati, che restano il punto di riferimento per stabilire l'efficacia e la sicurezza a breve termine di un farmaco. Le evidenze dal mondo reale (real-world evidence, RWE) possono però integrare quelle degli studi clinici, permettendo di rispondere a quesiti difficili da indagare nella fase pre-autorizzativa, come la sicurezza a lungo termine, la persistenza al trattamento e gli esiti in sottogruppi di pazienti spesso sotto-rappresentati negli studi randomizzati. Le agenzie regolatorie hanno inoltre progressivamente sottolineato l'importanza di includere il punto di vista dei pazienti nell'identificazione degli esiti clinicamente rilevanti [3,4]. Tuttavia, permane incertezza su quali esiti debbano essere prioritizzati quando si generano evidenze dal mondo reale sui farmaci immunosoppressori nelle IMID. Obiettivo di questa survey è stato identificare, dal punto di vista sia dei clinici sia dei pazienti, i quesiti di ricerca sul profilo beneficio-rischio da prioritizzare nella generazione di evidenze dal mondo reale su pazienti con IMID trattati con farmaci immunosoppressori. Questa survey può rappresentare inoltre il punto di partenza del progetto VULCANO, finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco, dedicato alla sorveglianza post-marketing dei farmaci immunosoppressori nelle IMID [5].

Come siamo arrivati alla risposta

È stata condotta una survey online rivolta a due categorie di soggetti interessati: i clinici principalmente coinvolti nella gestione delle IMID (dermatologi, reumatologi e gastroenterologi) e i pazienti affetti da IMID. Il questionario è stato sviluppato attraverso un processo iterativo e multidisciplinare che ha coinvolto clinici di diverse aree terapeutiche, ricercatori esperti nella generazione di RWE e rappresentanti delle associazioni di pazienti. La versione per i pazienti è stata semplificata utilizzando un linguaggio non tecnico ed entrambe le versioni del questionario sono state testate su un piccolo campione di clinici e pazienti prima della diffusione definitiva. Il questionario prevedeva domande a risposta multipla, scale numeriche per assegnare priorità priorità e domande aperte, ed esplorava cinque domini: 1) priorità tra i tipi di quesito di ricerca (efficacia comparativa, sicurezza comparativa, utilizzo dei farmaci, qualità della vita, farmaco-economia); 2) priorità tra gli esiti

di sicurezza (sicurezza a lungo termine, rischio di tumore, rischio di infezioni, rischio cardiovascolare, sicurezza comparativa tra farmaco biologico originator e biosimilare); 3) priorità tra gli esiti di efficacia (esiti a lungo termine, persistenza al trattamento, fattori predittivi di risposta al trattamento, riduzione del numero di visite mediche, efficacia comparativa originator/biosimilare, riduzione dei sintomi, prevenzione delle complicanze di malattia); 4) priorità tra le classi di farmaci di interesse (inibitori delle JAK, farmaci biologici, biosimilari, immunosoppressori convenzionali, corticosteroidi, FANS); 5) priorità tra le popolazioni (donne in gravidanza o allattamento, pazienti pediatrici, pazienti anziani, pazienti con malattie rare, pazienti sottoposti a trapianto, analisi per genere). Per il primo dominio è stato richiesto un forced ranking, in cui ogni voce riceveva un punteggio univoco da 1 (meno importante) a 5 (più importante). Per tutti gli altri domini è stata utilizzata una scala di priorità da 1 (priorità minima) a 5 (priorità massima), assegnabile in modo indipendente a ciascuna voce.

Tra i clinici, la survey era rivolta a dermatologi, i reumatologi e i gastroenterologi abitualmente coinvolti nella gestione delle IMID mentre tra i pazienti le persone con diagnosi di almeno una IMID in una delle tre aree terapeutiche considerate, inclusi i pazienti con più di una IMID. Il link al sondaggio è stato diffuso, quando possibile, tramite newsletter, social media e siti istituzionali di tre associazioni nazionali di pazienti (AMICI, Associazione Nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino; APIAFCO, Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza; ANMAR, Associazione Nazionale Malati Reumatici) e di quattro società scientifiche nazionali di clinici (SIR, Società Italiana di Reumatologia; AIGO, Associazione Italiana Gastroenterologi ed Endoscopisti Digestivi Ospedalieri; IG-IBD, Gruppo Italiano per lo studio delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali; SIDeMaST, Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmissibili). La partecipazione è stata volontaria, gratuita e anonima. Le risposte sono state raccolte dal 1° gennaio al 31 dicembre 2025 tramite la piattaforma Google Forms e l'associazione AMICI ha inoltre replicato il sondaggio sulla propria piattaforma. Le risposte raccolte dalle due piattaforme sono state esportate in forma completamente anonima e unite in un unico database per l'analisi. Complessivamente sono stati inclusi 87 medici (52 reumatologi, 27 gastroenterologi e 8 dermatologi) e 1.800 pazienti (1.313 con IMID gastroenterologica, 133 con IMID reumatologica, 53 con IMID dermatologica e 287 con più di una IMID). La maggior parte dei clinici (63,2%) aveva almeno 15 anni di esperienza professionale, mentre la maggior parte dei pazienti (44,3%) aveva un'età compresa tra 46 e 64 anni. Solo il 27,8% dei pazienti (n = 500) ha dichiarato di conoscere la differenza tra un farmaco biologico originator e il relativo biosimilare (**Tabella 1**).

Tabella 1
Caratteristiche dei medici e dei pazienti che hanno partecipato al sondaggio

Clinici n = 87	
Area n (%)	
Dermatologi	8 (9.2)
Reumatologi	52 (59.8)
Gastroenterologi	27 (31.0)
Anni di esperienza, N (%)	
≤5	16 (18.4)
6-14	15 (17.2)
15-24	21 (24.1)
≥25	34 (39.1)
Missing	1 (1.1)
Pazienti n=1800	
Patologia, n (%)	
IMIDs dermatologiche	53 (2.9)
IMIDs reumatologiche	133 (7.5)
IMIDs gastroenterologiche	1313 (72.9)
IMIDs multiple	287 (15.9)
Altre IMIDs	13 (0.7)
Non riportato	1 (0.1)
Età (anni), N (%)	
≤30	240 (13.3)
31-45	498 (27.7)
46-64	797 (44.3)
≥65	259 (14.4)
Non riportato	6 (0.3)
A conoscenza della differenza tra farmaco originator biologico e biosimilare, N (%)	500 (27.8)

Le analisi, di tipo descrittivo, sono state stratificate per categoria di stakeholder (clinici e pazienti). Le risposte dei clinici sono state ulteriormente stratificate per specialità (dermatologia, gastroenterologia, reumatologia) e quelle dei pazienti per area di patologia. Non è stata effettuata alcuna imputazione dei dati mancanti. I punteggi di priorità sono stati riassunti come media e deviazione standard (DS).

Complessivamente, tra i dermatologi, reumatologici e gastroenterologi l'efficacia comparativa è risultata la priorità più alta in tutte le specialità considerate (punteggi medi tra 4,2 e 4,6), seguita dalla sicurezza comparativa (punteggi medi tra 4,0 e 4,4). Le valutazioni di tipo farmaco-economico hanno invece ricevuto i punteggi più bassi (1,5-2,0) tra i clinici. Tra i pazienti la prioritizzazione è apparsa generalmente meno differenziata tra i vari domini (punteggi medi 2,5-3,5).

Per quanto riguarda gli esiti di sicurezza, sia i clinici sia i pazienti hanno indicato gli effetti avversi a lungo termine (punteggi medi rispettivamente 4,2 e 4,5) e il rischio

di tumore (3,8 e 4,5) gli outcome più rilevanti da approfondire con dati del mondo reale. È invece emersa una differenza marcata nella valutazione comparativa della sicurezza tra farmaco biologico originator e biosimilare: i pazienti hanno attribuito a questo aspetto una priorità elevata (punteggio medio 4,2), a fronte di una priorità nettamente inferiore assegnata dai medici (2,4). Questo risultato appare coerente con il basso livello di conoscenza dichiarato dai pazienti sulla differenza tra originator e biosimilare (27,8%). Un'indagine condotta nel 2018 tra pazienti italiani con malattie infiammatorie croniche intestinali aveva già rilevato che circa tre quarti dei rispondenti (73,9%) non sapeva se i farmaci biologici originator e i biosimilari corrispondenti potessero essere considerati equivalenti in termini di efficacia e sicurezza, suggerendo che il livello di conoscenza dei pazienti su questo tema sia rimasto sostanzialmente invariato nell'ultimo decennio [6]. In accordo a questi risultati, alcuni studi condotti in Italia hanno riportato che circa un paziente su dieci, tra quelli passati da un farmaco biologico originator al biosimilare corrispondente, è successivamente ritornato al farmaco originator [7,8]. Sebbene i biosimilari approvati dall'EMA siano considerati intercambiabili con il prodotto di riferimento [9], le preoccupazioni dei pazienti persistono: questi risultati sottolineano la necessità di rafforzare le strategie di educazione e comunicazione rivolte ai pazienti, per aumentare la fiducia nelle terapie biosimilari [10].

Per quanto riguarda l'efficacia, sia i medici sia i pazienti hanno attribuito priorità elevata alla valutazione degli esiti a lungo termine; i pazienti hanno inoltre valorizzato in particolare la riduzione dei sintomi e la prevenzione delle complicanze di malattia.

Riguardo alle classi di farmaci, i medici hanno indicato gli inibitori delle JAK come prioritari (punteggio medio 4,5), probabilmente per la loro più recente introduzione in pratica clinica rispetto ai farmaci biologici. I pazienti hanno invece attribuito la priorità più alta ai farmaci biologici nel loro complesso (4,3) anche perché questi rappresentano ormai il cardine del trattamento a lungo termine delle IMID nella pratica clinica corrente, con un utilizzo diffuso tra i pazienti.

Infine, riguardo alle popolazioni speciali, sia i medici sia i pazienti hanno attribuito priorità elevata alle donne in gravidanza o allattamento, ai pazienti pediatrici e ai pazienti anziani. Questo risultato è coerente con il progressivo aumento, osservato negli ultimi anni nel contesto italiano, dell'uso di farmaci biologici sia nella popolazione pediatrica [11] sia in quella anziana con IMID [12] a conferma della necessità di generare più evidenze dal mondo reale proprio in questi sottogruppi. Attraverso le domande aperte sono stati inoltre segnalati altri gruppi di interesse: i medici hanno indicato i pazienti transgender e i pazienti con pregressa neoplasia, mentre i pazienti

hanno sottolineato l'importanza di generare evidenze dal mondo reale per le persone con più di una IMID.

Network di dati amministrativi distribuiti su larga scala, dalle collaborazioni europee come EHDEN [13], alle reti nazionali come VALORE in Italia [14], ai consorzi metodologici come OHDSI [15], fino a iniziative istituzionali come il Sentinel System statunitense [16] e DARWIN EU® in Europa [17], rappresentano risorse sempre più importanti per generare evidenze solide sulla sicurezza a lungo termine dei farmaci nel mondo reale, e potranno contribuire a colmare molte delle lacune di conoscenza segnalate da medici e pazienti in questo sondaggio. Nel complesso, i risultati indicano che integrare il punto di vista dei pazienti insieme a quello dei clinici può aiutare a orientare i futuri studi sul mondo reale verso quesiti clinicamente rilevanti e centrati sui bisogni delle persone con IMID.

I risultati dettagliati, comprensivi delle analisi statistiche stratificate per area terapeutica e della relativa documentazione grafica, saranno descritti nell'articolo scientifico attualmente in corso di pubblicazione.

Punti di forza e limiti dello studio

Questo studio presenta alcuni punti di forza. In primo luogo, ha raccolto il punto di vista sia dei clinici sia dei pazienti, consentendo un confronto diretto tra le due prospettive. In secondo luogo, il sondaggio è stato diffuso a livello nazionale attraverso le principali società scientifiche e associazioni di pazienti, garantendo un'ampia copertura geografica. L'inclusione di più specialità cliniche rafforza inoltre la rilevanza dei risultati per le diverse IMID considerate. Infine, le domande aperte hanno permesso ai partecipanti di segnalare priorità aggiuntive non previste dalle categorie predefinite.

Lo studio presenta anche alcuni limiti. La partecipazione è stata volontaria e i responders potrebbero non essere pienamente rappresentativi di tutti i medici e i pazienti con IMID; in particolare, solo 8 dermatologi hanno risposto al sondaggio e, tra i pazienti, la maggioranza era affetta da IMID gastroenterologica. Sono state inoltre considerate solo tre specialità (dermatologia, reumatologia e gastroenterologia), anche se altri professionisti sanitari, come i neurologi, possono essere coinvolti nella gestione delle IMID.

Risposta alla domanda

Questo sondaggio, condotto su 87 medici e 1.800 pazienti con IMID, ha evidenziato sia priorità condivise sia priorità divergenti tra clinici e pazienti nella generazione di evidenze dal mondo reale sui farmaci immunosoppressori. Entrambi

i gruppi hanno indicato come prioritarie la valutazione dell'efficacia e della sicurezza a lungo termine, così come la necessità di più evidenze in popolazioni sotto-rappresentate negli studi clinici randomizzati, come le donne in gravidanza o allattamento, i pazienti pediatrici e i pazienti anziani. Sono invece emerse differenze rilevanti nella scelta delle classi di farmaci da approfondire in via prioritaria (gli inibitori delle JAK per i clinici, i farmaci biologici nel loro complesso per i pazienti) e nella rilevanza attribuita al confronto di sicurezza tra farmaco biologico originator e biosimilare, considerato molto più prioritario dai pazienti che dai medici.

Riferimenti bibliografici

[1] McInnes IB, Gravallese EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. Nat Rev Immunol. 2021;21:680-6. doi: 10.1038/s41577-021-00603-1

[2] Spini A, Bellitto C, Trifirò G. Why is pharmacovigilance essential for biosimilars? Expert Opin Drug Saf. 2025;1-4. doi: 10.1080/14740338.2025.2588599

[3] Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients. 2022.

[4] Engagement framework: European Medicines Agency and patients, consumers and their organisations. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/engagement-framework-european-medicines-agency-and-patients-consumers-and-their-organisations_en.pdf [consultato il 26 febbraio 2026]

[5] Spini A, Bellitto C, Trifirò G. Il progetto VULCANO: un network nazionale per valutare l'uso, l'efficacia e la sicurezza dei farmaci immunosoppressori nelle malattie infiammatorie immunomediate croniche attraverso il linkage di dati amministrativi con i dati provenienti dai registri. Disponibile all'indirizzo: https://epiprev.it/rubriche/il-progetto-vulcano-un-network-nazionale-per-valutare-luso-lefficacia-e-la-sicurezza-dei-farmaci-immunosoppressori-nelle-malattie-infiammatorie-immunomediate-croniche-attraverso-il-linkage-di-dati-amministrativi-con-i-dati-provenienti-dai-registri [consultato il 16 aprile 2026]

[6] Macaluso FS, Leone S, Previtali E, et al. Biosimilars: the viewpoint of Italian patients with inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis. 2020;52:1304-9. doi: 10.1016/j.dld.2020.07.028

[7] Spini A, Pellegrini G, Ingrasciotta Y, et al. Switching patterns of biological drugs in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: insight from the VALORE database network. Expert Opin Biol Ther. 2024;24:399-409. doi: 10.1080/14712598.2024.2357381

[8] Pellegrini G, Spini A, Bellitto C, et al. Single and multiple switches, swap and retransitioning among 28,073 biological drug users with inflammatory bowel diseases: results from the Italian VALORE network. Therap Adv Gastroenterol. 2025;18:17562848251378080. doi: 10.1177/17562848251378080

[9] EMA. Biosimilar medicines can be interchanged. European Medicines Agency, 2022. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged [consultato il 4 novembre 2022]

[10] Greene L, Singh RM, Carden MJ, Pardo CO, Lichtenstein GR. Strategies for overcoming barriers to adopting biosimilars and achieving goals of the Biologics Price Competition and Innovation Act: a survey of managed care and specialty pharmacy professionals. J Manag Care Spec Pharm. 2019;25:904-12. doi: 10.18553/jmcp.2019.18412

[11] Bellitto C, Ingrasciotta Y, Soardo F, et al. Trend in the use of biological drugs in pediatric patients with immune-mediated inflammatory diseases: insight from the large-scale Italian VALORE project. Pharmacol Res. 2025;218:107843. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107843

[12] Soardo F, Spini A, Pellegrini G, et al. Frequency of biological drug use in older patients with immune-mediated inflammatory diseases: results from the large-scale Italian VALORE distributed database network. BioDrugs. 2025;39:499-512. doi: 10.1007/s40259-025-00716-2

[13] Gauffin O, Brand JS, Vidlin SH, et al. Supporting pharmacovigilance signal validation and prioritization with analyses of routinely collected health data: lessons learned from an EHDEN network study. Drug Saf. 2023;46:1335-52. doi: 10.1007/s40264-023-01353-w

[14] Trifirò G, Isgrò V, Ingrasciotta Y, Ientile V, L'Abbate L, Foti SS, Belleudi V, Poggi F, Fontana A, Moretti U, Lora R, Sabaini A, Senesi I, Sorrentino C, Puzo MR, Padula A, Fusco M, Giordana R, Solfrini V, Puccini A, Rossi P, Del Zotto S, Leoni O, Zanforlini M, Ancona D, Bavaro V, Garau D, Ledda S, Scondotto S, Allotta A, Tuccori M, Gini R, Bucaneve G, Franchini D, Cavazzana A, Biasi V, Spila Alegiani S, Massari M; VALORE Project Collaborators. 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 Nov;35(6):749-764. doi: 10.1007/s40259-021-00498-3. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34637126; PMCID: PMC8507511.Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, et al. Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI): opportunities for observational researchers. Stud Health Technol Inform. 2015;216:574-8.

[15] Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, et al. Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI): opportunities for observational researchers. Stud Health Technol Inform. 2015;216:574-8.

[16] FDA's Sentinel Initiative. FDA, 2024. Disponibile all'indirizzo: https://www.fda.gov/safety/fdas-sentinel-initiative [consultato il 19 giugno 2026]

[17] DARWIN EU. Disponibile all'indirizzo: https://www.darwin-eu.org/ [consultato il 19 giugno 2026]