

**WEBINAR  
GRATUITO**

**Qual è l'utilizzo delle risorse del sistema sanitario e quali sono i costi ad esso associati nei pazienti con colite ulcerosa in trattamento con la terapia avanzata individuati nei database amministrativi sanitari?  
Lo studio MICHELANGELO**

**15 DICEMBRE 2021**  
ORE 9:00 - 16:00

**Dott.ssa Sara Ferraro**

ACCREDITATO ECM: 4,2 CREDITI



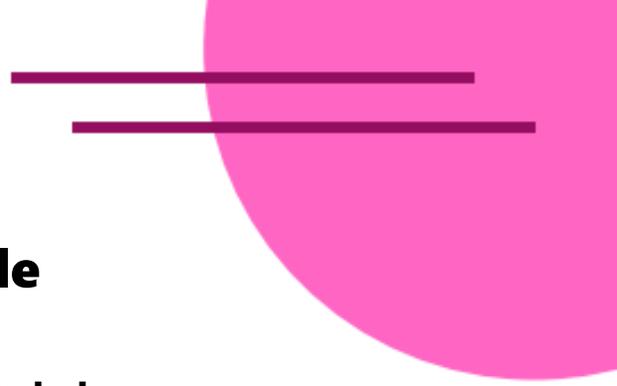
UNIVERSITÀ DI PISA



## La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica intestinale

### La terapia farmacologica permette di controllare la progressiva estensione del danno

- Farmaci anti-infiammatori e immunomodulatori (5-aminosalicilati, steroidi topici o sistemici)
  - Immunosoppressori (azatioprina, mercaptopurina e ciclosporina)
  - **Terapie avanzate** (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib)
    - Fallimento terapeutico (30% *non-responder* primari e 10-20% *non-responder* secondari)
    - Fenomeni di switch/swap osservabili
    - >15% dei pazienti è sottoposto a interventi chirurgici per complicazioni o refrattarietà alla terapia
- 
- ✓ Nuove opportunità terapeutiche per la colite ulcerosa
  - ✓ Studi di farmacoutilizzazione per l'ottimizzazione della terapia
  - ✓ Informazioni sui costi (diffusione dei biosimilari)



## SCOPO

Descrivere nei pazienti con colite ulcerosa utilizzatori di terapia avanzata (*adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab o tofacitinib*):

- Farmacoutilizzazione
  - Storia di utilizzo di farmaci per la colite ulcerosa
  - Pattern di utilizzo a uno e due anni di follow-up
- Utilizzo delle risorse del Sistema sanitario a uno e due anni di follow-up
- Costi diretti stimati per paziente/anno a uno e due anni di follow-up

## METODI

FONTE DATI: database amministrativi della Toscana



## CRITERI DI INCLUSIONE

- Prima dispensazione di un determinato farmaco della terapia avanzata (data indice) fra 01/2015 e 12/2019
- Diagnosi di CU OR esenzione per CU nel look back o nel follow-up
- Visita gastroenterologica nell'anno precedente alla data indice
- Età:  $\geq 18$  anni
- Storia di dati: 5 anni (periodo look-back)
- Follow-up: almeno 1 anno

## CRITERI DI ESCLUSIONE

- Pazienti con più di un farmaco alla data indice
- Pazienti con malattia di Crohn, artrite reumatoide o altre malattie reumatiche immuno-mediate



Tabella 1. Le quattro coorti di pazienti naïve a uno specifico farmaco della terapia avanzata con almeno 1 anno di follow-up

	Adalimumab	Infliximab	Golimumab	Vedolizumab
Complessivo, N	239	175	110	107
Sesso				
Maschi, N (%)	131 (55%)	103 (59%)	63 (57%)	61 (57%)
Femmine, N (%)	108 (45%)	72 (41%)	47 (43%)	46 (43%)
Età in anni				
media (± DS)	47,26 (±16,53)	46,67 (± 16,22)	48.55 (±15,49)	52.7 (±16,45)
mediana (± RIQ)	48 (±26)	48 (±25)	49 (±21.75)	58 (±27)
Ospedalizzazioni				
Pazienti senza evento	157 (66%)	72 (41%)	80 (73%)	59 (55%)
Pazienti con almeno un evento, N (%)	82 (34%)	103 (59%)	30 (27%)	48 (45%)
Numero di eventi, media (± DS)	124, 1,51 (±0,82)	165, 1,6 (±1,03)	44, 1,47 (±0,2)	78, 1,62 (±0,98)
Accessi in PS				
Pazienti senza evento	140 (59%)	82 (47%)	69 (63%)	49 (46%)
Pazienti con almeno un evento, N (%)	99 (41%)	93 (53%)	41 (37%)	58 (54%)
Numero di eventi, media (± DS)	151, 1,53 (±0,84)	181, 1,95 (±1,24)	55, 1,34 (±0,73)	105, 1,81 (±1,28)
Visite specialistiche gastroenterologiche				
Pazienti senza evento	9 (4%)	15 (9%)	9 (8%)	8 (7%)
Pazienti con almeno un evento, N (%)	230 (96%)	160 (91%)	101 (92%)	99 (93%)
Numero di eventi, media (± DS)	1123, 4,88 (±14,54)	844, 5,28 (±10,09)	494, 4,89 (±4,36)	547, 5,53 (±4,08)

Coorte tofacitinib, N = 0

[In Italia, il farmaco è stato approvato per la colite ulcerosa a fine 2019 e nessun paziente naïve a tofacitinib aveva almeno 1 anno di follow-up]

Tabella 2. Storia d'uso (5 anni prima della data indice) di farmaci in pazienti che ricevono terapie avanzate per CU

	Adalimumab	Infliximab	Golimumab	Vedolizumab
Numero di pazienti	239	175	110	107
Uso di terapia avanzata				
No uso, N (%)	202 (85%)	122 (70%)	70 (64%)	38 (35%)
Qualsiasi uso, N (%)	37 (15%)	53 (30%)	40 (36%)	69 (65%)
Tofacitinib, N (%)	-	-	-	-
Adalimumab, N (%)	x	42 (79%)	27 (68%)	33 (48%)
Infliximab, N (%)	29 (78%)	x	20 (50%)	48 (70%)
Golimumab, N (%)	9 (24%)	11 (21%)	x	14 (20%)
Vedolizumab, N (%)	-	3 (6%)	2 (6%)	x
Combinazione di 2 terapie avanzate, N (%)	1 (3%)	3 (6%)	7 (18%)	18 (26%)
Combinazione di 3 terapie avanzate, N (%)	-	-	1 (3%)	4 (6%)
Combinazione di 4 terapie avanzate, N (%)	-	-	-	-
Uso di altri farmaci				
No uso, N (%)	2 (1%)	2 (1%)	-	-
Qualsiasi uso, N (%)	237 (99%)	173 (99%)	110 (100%)	107 (100%)
Altri biologici incluso ustekinumab, N (%)	16 (7%)	3 (2%)	5 (5%)	2 (2%)
Antibiotici, N (%)	230 (97%)	165 (95%)	105 (95%)	105 (98%)
Salicilati, N (%)	35 (10%)	16 (9%)	19 (17%)	13 (12%)
Mesalazina, N (%)	172 (73%)	145 (84%)	95 (86%)	103 (96%)
Azatioprina, N (%)	56 (24%)	49 (28%)	46 (42%)	36 (34%)
Metotressato, N (%)	22 (9%)	6 (3%)	10 (9%)	4 (4%)
Ciclosporina, N (%)	4 (2%)	-	3 (3%)	1 (0%)
6-mercaptopurina, N (%)	16 (7%)	6 (3%)	10 (9%)	9 (8%)
Corticosteroidi per uso sistemico, N (%)	203 (86%)	161 (93%)	101 (92%)	103 (96%)
Corticosteroidi ad azione locale, N (%)	106 (45%)	107 (62%)	85 (77%)	83 (76%)
Tacrolimus, N (%)	-	-	-	-
Nessun utilizzo di terapie avanzate o altri farmaci, N (%)	2 (0%)	2 (1%)	-	-
Uso di altri farmaci eccetto terapie avanzate, N (%)	200 (84%)	120 (69%)	70 (64%)	38 (35%)
Uso di terapie avanzate, N (%)	37 (16%)	53 (30%)	40 (36%)	69 (65%)



Tabella 3. Dispensazione dei farmaci di interesse (5 anni prima della data indice) nei pazienti che ricevono terapie avanzate per CU

Farmaci	Adalimumab		Infliximab		Golimumab		Vedolizumab	
	Numero utilizzatori, N tot DDD	Media DDD per utilizzatori (±DS)	Numero utilizzatori, N tot DDD	Media DDD per utilizzatore(±DS)	Numero utilizzatori, N tot DDD	Media DDD per utilizzatore(±DS)	Numero utilizzatori, N tot DDD	Media DDD per utilizzatore(±DS)
<b>Terapie avanzate</b>								
Tofacitinib	-	-	-	-	-	-	-	-
Adalimumab	x	x	42, 27752	661 (±477,4)	27, 17269	640 (±508,09)	33, 22621	685 (±718,53)
Infliximab	29, 25547	881 (±730,46)	x	x	20, 15307	765 (±599,12)	48, 39066	814 (±749,81)
Golimumab	9, 6325	703 (±514,03)	11, 4398	400 (±246,21)	x	X	14, 4940	353 (±230,43)
Vedolizumab	-	-	3, 500	167 (±55,56)	2, 944	472 (±353,56)	x	x
<b>Altre terapie</b>								
Altri biologici	16, 7578	474 (±304,5)	3, 3171	1057 (±824,11)	5, 726	145 (±100,22)	2, 662	331 (±256,33)
Antibiotici	230, 13327	58 (±82,69)	<b>165, 17579</b>	<b>107 (±292,59)</b>	105, 6821	65 (±65,17)	105, 8627	82 (±88,99)
Salicilati	35, 11049	316 (±491,80)	16, 5478	342 (±509,01)	19, 12281	646 (±732,24)	13, 8971	690 (±792,13)
Mesalazina	172, 330480	1921 (±1688,8)	145, 242021	1669 (±1533,51)	95, 228831	2409 (±1600,28)	103, 238959	2320 (±1640,46)
Azatioprina	<b>56, 33434</b>	597 (±522,95)	49, 22034	450 (±486,86)	46, 18400	400 (±539,82)	36, 14534	404 (±470,76)
Metotressato	<b>22, 5701</b>	259 (±332,93)	6, 1126	188 (±231,55)	10, 2105	211 (±286,53)	4, 1317	329 (±402,33)
Ciclosporina	<b>4, 1296</b>	324 (±320,79)	-	-	3, 384	128 (±134,88)	1, 1410	-
6-mercaptopurina	<b>16, 2992</b>	187 (±183,05)	6, 1075	179 (±244,93)	10, 2500	250 (±233,62)	9, 2333	259 (±236,52)
Corticosteroidi per uso sistemico	203, 73559	362 (±404,97)	161, 68032	423 (±473,37)	101, 45079	446 (±332,92)	103, 54329	527 (±508,82)
Corticosteroidi ad azione locale	106, 26818	253 (±290,76)	107, 30966	289 (±307,63)	85, 28562	336 (±317,31)	83, 28472	343 (±379,19)
Tacrolimus	-	-	-	-	-	-	-	-

# RISULTATI

## Pattern di utilizzo della terapia avanzata a 1 anno di follow-up

Tabella 4. DDD della terapia avanzata dispensata a 1 anno di follow-up e % giorni coperti complessivi e stratificati per anno di ingresso

Farmaco	DDD totali	DDD/365 giorni, media (± SD)	2015			2016			2017			2018			2019		
			Pazienti, N (%)	DDD totali, N (%)	DDD/365 giorni, media (± SD)	Pazienti, N (%)	DDD totali, N (%)	DDD/365 giorni, media (± SD)	Pazienti, N (%)	DDD totali, N (%)	DDD/365 giorni, media (± SD)	Pazienti, N (%)	DDD totali, N (%)	DDD/365 giorni, media (± SD)	Pazienti, N (%)	DDD totali, N (%)	DDD/365 giorni, media (± SD)
Adalimumab (N=239)	81986	94 (±43)	62 (26%)	20993 (26%)	93 (±48)	36 (15%)	11917 (15%)	91 (±47)	41 (17%)	14151 (17%)	95 (±46)	44 (18%)	15724 (19%)	98 (±41)	56 (23%)	19200 (23%)	94 (±35)
Infliximab (N=175)	97016	152 (±86)	33 (19%)	17200 (18%)	143 (±77)	29 (17%)	19370 (20%)	183 (±88)	29 (17%)	16382 (17%)	155 (±97)	41 (23%)	22498 (23%)	150 (±90)	43 (25%)	21567 (22%)	137 (±76)
Golimumab (N=110)	48041	120 (±60)	35 (32%)	12590 (26%)	98 (±43)	33 (30%)	15843 (33%)	131 (±62)	17 (15%)	7651 (16%)	123 (±63)	15 (14%)	7138 (15%)	130 (±89)	10 (9%)	4819 (10%)	132 (±36)
Vedolizumab (N=107)	40556	104 (±39)	-	-	-	14 (13%)	5222 (13%)	102 (±42)	37 (35%)	14722 (36%)	109 (±42)	27 (25%)	10389 (26%)	105 (±34)	29 (27%)	10222 (25%)	97 (±38)

Tabella 5. Pazienti che ricevono un farmaco della terapia avanzata diverso dal farmaco indice a 1 anno di follow-up

	Adalimumab N=239	Infliximab N=175	Golimumab N=110	Vedolizumab N=107
Almeno un farmaco indice*, N (%)	26 (11%)	26 (15%)	24 (22%)	8 (8%)
Solo un farmaco indice N (%)	26 (11%)	22 (13%)	24 (22%)	8 (8%)
Qualsiasi combinazione di 2 farmaci indice, N (%)	-	4 (2%)	-	-
Qualsiasi combinazione di 3 farmaci indice, N (%)	-	-	-	-
Tutti i 4 farmaci indice, N (%)	-	-	-	-
Tofacitinib, N (%)	-	-	-	-
Adalimumab, N (%)	x	8 (5%)	9 (8%)	-
Infliximab, N (%)	16 (7%)	x	11 (11%)	7 (7%)
Golimumab, N (%)	5 (2%)	5 (3%)	x	1 (1%)
Vedolizumab, N (%)	5 (2%)	17 (10%)	4 (4%)	x



# RISULTATI

## Pattern di utilizzo delle risorse del Sistema sanitario a 1 anno di FU

Tabella 6. Numero di accessi in pronto soccorso (PS), ospedalizzazioni e visite specialistiche gastroenterologiche a uno e due anni di follow-up

Farmaco	Nuovi utilizzatori, N		Accessi in PS, N		Ospedalizzazioni, N		Visite gastroenterologiche, N	
	1 anno	2 anni	1 anno	2 anni	1 anno	2 anni	1 anno	2 anni
Adalimumab	239	181	139	194	83	155	335	611
Infliximab	175	130	112	163	111	169	172	372
Golimumab	110	100	71	127	60	114	268	509
Vedolizumab	107	78	77	99	60	87	97	127

PS: pronto soccorso

Tabella 7. Pazienti con almeno 1 ricovero in Pronto Soccorso (PS), ospedalizzazione e visita specialistica (gastroenterologica) nel follow-up di un anno e tempo medio al primo evento, complessivo e stratificato per genere

	Accessi al PS				Ospedalizzazioni				Visite gastroenterologiche			
	Pazienti N (%)	Tempo medio (gg) al primo evento (±DS)			Pazienti N (%)	Tempo medio (gg) al primo evento (±DS)			Pazienti N (%)	Tempo medio (gg) al primo evento (±DS)		
		_____	M N (%)	F N (%)		_____	M N (%)	F N (%)		_____	M N (%)	F N (%)
		Mediana(±IQ)				Mediana(±IQ)				Mediana(±IQ)		
Adalimumab (N = 239)	85 (36%)	176 (±107,71)	47 (55%)	38 (45%)	54 (26%)	158 (±103,45)	26 (48%)	28 (52%)	96 (40%)	111 (±95,62)	58 (60%)	38 (40%)
		184 (±164)				162 (±177,75)				81.5 (±154,75)		
Infliximab (N = 175)	65 (37%)	140 (±104,04)	36 (55%)	29 (45%)	61 (35%)	141 (±106,35)	33 (54%)	28 (46%)	21 (12%)	99 (±94,74)	9 (43%)	12 (57%)
		117 (±183)				134 (±168)				85 (±116)		
Golimumab (N = 110)	42 (38%)	157 (±92,22)	25 (60%)	17 (40%)	33 (30%)	139 (±111,39)	21 (64%)	12 (36%)	59 (54%)	94 (±85,44)	33 (56%)	26 (44%)
		162 (±125,5)				119 (±220)				63 (±100)		
Vedolizumab (N = 107)	43 (40%)	161 (±11,52)	21 (49%)	22 (51%)	31 (29%)	166 (±106,25)	16 (52%)	15 (48%)	13 (30%)	114 (±116,93)	8 (62%)	5 (38%)
		127 (±225)				161 (±189)				96 (±182)		

# RISULTATI

## Stima dei costi sanitari diretti a 1 anno di follow-up

Tabella 8. Costi diretti totali a 1 anno di follow-up

	Costi(€)			
	Adalimumab (n=239)	Infliximab (n=175)	Golimumab (n=110)	Vedolizumab (n=107)
Costi totali	2.744.072	1.697.915	1.621.000	1.862.525
Farmaci (%)	2.366.967 (86,3%)	1.182.502 (69,6%)	1.435.336 (88,5%)	1.580.497 (84,9%)
Accesso al Pronto soccorso (%)	11.152 (0,4%)	7.435 (0,4%)	5.609 (0,3%)	5.689 (0,3%)
Ospedalizzazioni (%)	345.377 (12,6%)	476.415 (28,1%)	169.238 (10,4%)	261.332 (14,1%)
Visite specialistiche (%)	20.576 (0,7%)	31.563 (1,9%)	10.817 (0,8%)	15.006 (0,8%)

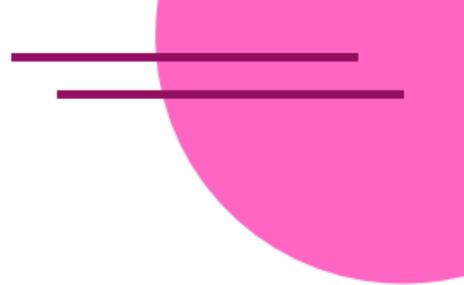
Tabella 9. Costi diretti per paziente a 1 anno di follow-up

	Costi (€)			
	Adalimumab (n=239)	Infliximab (n=175)	Golimumab (n=110)	Vedolizumab (n=107)
	Costo mediano per paziente, [25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile]			
Costi totali	11.883 [4.364-15.760]	7.738 [3.989-13.716]	14.872 [11.989-17.448]	17.032 [13.410-20.345]
Farmaci	10.228 [3.449-14.715]	5.309 [3.064-9.622]	13.621 [10.823-16.269]	16.125 [11.874-18.086]
Accesso al Pronto soccorso	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-43]	0 [0-43]
Ospedalizzazioni	0 [0-0]	0 [0-3.217]	0 [0-1.280]	0 [0-2.074]
Visite specialistiche	59 [0-147]	126 [38-210]	75 [28-148]	133 [42-191]
	Costo medio per paziente [min;max]			
Costi totali	11.481 [393;37.612]	9.702 [395;34.916]	14.736 [1.146;29.300]	17.407 [3.541;42.277]
Farmaci	9.903 [393;28.652]	6.757 [380;29.063]	13.049 [1.013;29.225]	14.771 [2.038;25.267]
Accesso al Pronto soccorso	46,7 [0;750]	42 [0;886]	51 [0;871]	53 [0;1.025]
Ospedalizzazioni	1.445,1 [0;31.954]	2.722 [0;31.628]	1.539 [0;17.853]	2.442 [0;27.615]
Visite specialistiche	86,1 [0;881]	180 [0;7.634]	98 [0;422]	140 [0;508]





# RISPOSTA



- ✓ I trattamenti avanzati della CU (adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab) in Toscana sembrano essere in linea con le raccomandazioni per l'uso di questi farmaci nella seconda e terza "linea" di trattamento
- ✓ Adalimumab è il farmaco più utilizzato come trattamento avanzato di prima scelta
- ✓ L'aderenza alla terapia avanzata sembra essere piuttosto elevata
- ✓ Pochi switch o swap fra farmaci della terapia avanzata al follow-up
  
- ✓ Non sono state riscontrate differenze rilevanti fra le coorti in merito ospedalizzazioni, accessi in pronto soccorso, ma è stata osservata una maggiore frequenza di pazienti con almeno una visita gastroenterologica nella coorte di golimumab
  
- ✓ I costi sanitari diretti stimati nel primo anno di trattamento con ciascuno di questi farmaci sono in gran parte determinati dal costo del farmaco.
- ✓ Negli anni è stata osservata una riduzione dei costi per infliximab e adalimumab probabilmente per la diffusione dei biosimilari



***Grazie***