



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Regione Toscana



www.ars.toscana.it

Rapporto sui farmaci in Toscana 2018

RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2018

Documenti
ARS Toscana

dicembre
2018 **101**

101



**RAPPORTO SUI FARMACI
IN TOSCANA
2018**

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Andrea Vannucci

Registrazione REA Camera di Commercio di Firenze N. 562138

Iscrizione Registro stampa periodica Cancelleria Tribunale di Firenze N. 5498
del 19/06/2006

ISSN stampa 1970-3244

ISSN on-line 1970-3252

RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2018

Coordinamento

a cura di Rosa Gini e Giuseppe Roberto
Osservatorio di Epidemiologia
Agenzia regionale di sanità della Toscana

Editing e impaginazione

a cura di Elena Marchini, Caterina Baldocchi e Silvia Fallani
PO Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica
Agenzia regionale di sanità della Toscana

INDICE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUZIONE | 7 |
| IL DOCUMENTO IN SINTESI: LE DOMANDE E LE RISPOSTE | 9 |
| 1. DURABILITY DEI FARMACI INCRETINICI | 17 |
| Nei pazienti con diabete tipo 2 in monoterapia con metformina, l'aggiunta di un inibitore dell'enzima dypeptidyl-peptidase 4 (DPP4), anziché una sulfonilurea, è in grado di prolungare il tempo alla successiva intensificazione del trattamento? | |
| 2. UTILIZZO DEI NUOVI IPOLIPEMIZZANTI IN TOSCANA | 29 |
| Chi sono i pazienti trattati con farmaci PCSK9i (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor)? Per quale motivazione clinica sono stati trattati? Quale era la precedente terapia ipolipemizzante? In che modo sono impiegati i PCSK9i? | |
| 3. CONSEGUENZE CLINICHE ED ECONOMICHE DELLO SWITCH AI BIOSIMILARI DELL'INFLIXIMAB NEI PAZIENTI REUMATOLOGICI IN TOSCANA | 43 |
| 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? | |
| 4. UTILIZZO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA IN ALCUNE REGIONI ITALIANE | 61 |
| La commercializzazione dei biosimilari ha modificato il pattern prescrittivo dell'ormone della crescita? | |
| 5. CONSEGUENZE CLINICHE DELLO SWITCH NEGLI UTILIZZATORI DI EPOETINA ALFA IN ALCUNE REGIONI ITALIANE | 71 |
| Quali sono i rischi associati ad un cambio di terapia tra le diverse epoetine disponibili (originatori e biosimilari) in pazienti già in trattamento per anemia da malattia renale cronica? | |
| 6. CONSEGUENZE DELLA RESTRIZIONE DEI CRITERI DI RIMBORSO DEL PALIVIZUMAB SUI NEONATI IN LAZIO | 83 |
| Cosa è accaduto ai neonati a rischio di infezione da virus respiratorio sinciziale a seguito della restrizione dei criteri di rimborso del palivizumab, un farmaco utilizzato per prevenire l'ospedalizzazione? | |

| | |
|---|------------|
| 7. NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: | 93 |
| • EFFICACIA | 93 |
| L'efficacia dei nuovi anticoagulanti orali è maggiore, minore o comparabile a quella degli antagonisti della vitamina K in prevenzione dell'ictus ischemico, dell'infarto del miocardio e della mortalità, nei pazienti affetti da fibrillazione atriale? | |
| • UNO STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA SICUREZZA | 100 |
| Qual è il profilo di sicurezza in termini di sanguinamento per i nuovi anticoagulanti orali rispetto a quelli tradizionali nel <i>real world</i> ? | |
| • SEGNALAZIONI SPONTANEE DI EVENTI AVVERSI | 104 |
| Qual è il profilo di segnalazione spontanea dei nuovi anticoagulanti orali e come è cambiato nel tempo? | |
| | |
| 8. NUOVI TRATTAMENTI PER IL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE: ESPERIENZA NELL'INTERPRETAZIONE DEI DATI DEI PAZIENTI DIAGNOSTICATI NELL'OSPEDALE DI SIENA | 115 |
| È possibile utilizzare in modo integrato le banche dati dell'anatomia patologica e i database amministrativi per tracciare come si sono evoluti l'approccio terapeutico e la sopravvivenza nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule tra il 2009 e il 2017? | |
| | |
| 9. PROFILO DEGLI UTILIZZATORI DI ANTIDEPRESSIVI IN TOSCANA | 133 |
| Come vengono utilizzati i farmaci antidepressivi in Toscana? | |
| | |
| 10. SICUREZZA DI ANTIEPILETTICI DI MARCA E GENERICI | 147 |
| Come vengono utilizzati i farmaci antiepilettici in Toscana? | |
| Il rischio di ospedalizzazione e/o accesso al Pronto soccorso per qualsiasi causa e per eventi legati al loro utilizzo tra i pazienti in trattamento con farmaci di marca è diverso da quello dei pazienti in trattamento con generici? | |
| | |
| 11. MONITORAGGIO IN TEMPO REALE DELLA SICUREZZA DEI VACCINI: L'ESPERIENZA DEL PROGETTO ADVANCE NEL VACCINO CONTRO LA PERTOSSE | 157 |
| Con quale frequenza i bambini vaccinati in Toscana contro la pertosse dal 2014 al 2017 hanno sperimentato come effetti avversi febbre, ipotonia/irresponsività e pianto persistente? È possibile monitorare questi ed altri eventi avversi ai vaccini in tempo reale? | |

INTRODUZIONE

La farmaco-epidemiologia è la disciplina che studia i farmaci in uso nella popolazione. Essa ha le sue radici nella farmacologia clinica, la disciplina che studia gli effetti dei farmaci negli esseri umani e i meccanismi attraverso cui essi hanno luogo, e nell'epidemiologia, la disciplina che studia i determinanti e la distribuzione delle malattie nelle popolazioni.

Prima dell'autorizzazione all'uso nella popolazione da parte delle autorità regolatorie, l'efficacia e la sicurezza dei farmaci vengono stabilite rigorosamente tramite studi clinici randomizzati. Gli studi osservazionali post-marketing di farmaco-epidemiologia si rendono necessari, anzitutto, per ottenere ulteriori informazioni che durante gli studi randomizzati non è possibile ottenere, vuoi per ragioni etiche, vuoi per ragioni pratiche: tra le prime, **informazioni sull'efficacia e sicurezza in popolazioni fragili**, quali bambini, anziani, donne in gravidanza, e sull'interazione con altri farmaci e in generale con altre patologie in persone con comorbidità; tra le seconde, **una maggior precisione nella stima della sicurezza**, che può essere ottenuta solo con studi su grandi popolazioni, insostenibili nel contesto di uno studio randomizzato. Frequentemente, poi, l'autorizzazione all'uso nella popolazione viene concessa dalle autorità regolatorie anche per farmaci di cui non si conosce **l'efficacia comparativa** rispetto a farmaci già in uso per la stessa indicazione: anche l'efficacia comparativa è quindi spesso stabilita con studi di farmaco-epidemiologia. Inoltre, uno studio di farmaco-epidemiologia può investigare **quali strade prende l'utilizzo di un farmaco** una volta che esso entra nella pratica clinica: qual è il profilo degli utilizzatori, se il farmaco viene usato in modo corrispondente alle schede tecniche, alle raccomandazioni cliniche e agli eventuali criteri di rimborsabilità, sia in termini di indicazioni che in termini di dosaggi e di aderenza alla terapia; per quale indicazione viene utilizzato maggiormente, e se viene utilizzato per indicazioni non autorizzate (*off-label*); se viene impiegato in popolazioni che dovrebbero evitarne l'utilizzo in quanto affette da controindicazioni. Infine, la farmaco-epidemiologia incontra talvolta la farmaco-economia, fornendo **la parte clinica degli studi di costo-efficacia**.

L'unità di farmaco-epidemiologia dell'Agenzia regionale di sanità si occupa dell'intero ventaglio di questi quesiti. Anche quest'anno, in questo rapporto, si presentano i sunti di alcuni degli studi che l'ARS conduce, in collaborazione con i suoi partner toscani, nazionali e internazionali. Anche quest'anno è stato adottato un formato quanto possibile sintetico ed efficace: ogni studio è strutturato nella forma di una coppia 'domanda-risposta' auto contenuta, con elementi di approfondimento per

chi desidera comprendere il contesto della domanda e la metodologia che ha prodotto la risposta. Per consultazione rapida, tutte le coppie domanda-risposta sono riportate nel 'documento in sintesi': i farmaci studiati vanno dai nuovi ipolipemizzanti ai nuovi anticoagulanti orali, dai farmaci incretinici ai farmaci per il tumore polmonare non a piccole cellule, dagli antidepressivi agli antiepilettici, agli ormoni della crescita, fino ai biosimilari dei farmaci biologici per l'artrite reumatoide e l'insufficienza renale. È infine incluso un approfondimento sulla trasparenza nelle informazioni sui vaccini.

Gli studi presentati coprono l'intero ventaglio delle opportunità presentate dalla farmaco-epidemiologia. L'ARS compie la scelta delle domande da affrontare sulla base degli stimoli che vengono dalla comunità dei clinici, dei ricercatori e dei decisori nella quale è inserita. La presentazione del rapporto è l'appuntamento annuale in cui le priorità dell'Agenzia si riorganizzano per generare evidenze sempre più adeguate alle necessità di un sistema sanitario sostenibile, efficace e sicuro.

Rosa Gini, Fabio Voller
Osservatorio di epidemiologia
ARS Toscana

IL DOCUMENTO IN SINTESI: LE DOMANDE E LE RISPOSTE

Durability dei farmaci incretinici

Nei pazienti con diabete tipo 2 in monoterapia con metformina, l'aggiunta di un inibitore dell'enzima dypeptidyl-peptidase 4 (DPP4), anziché una sulfonilurea, è in grado di prolungare il tempo alla successiva intensificazione del trattamento?

I risultati di questo studio suggeriscono che l'aggiunta di un inibitore del DPP4 a metformina, anziché una sulfonilurea, non ritardi il tempo all'intensificazione del trattamento. Pertanto, l'ipotesi di un'umentata durability dell'efficacia ipoglicemizzante degli inibitori del DPP4 rispetto a sulfonilurea non appare supportata da questo studio.

Utilizzo dei nuovi ipolipemizzanti in Toscana

Chi sono i pazienti trattati con farmaci PCSK9i (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor)? Per quale motivazione clinica sono stati trattati? Quale era la precedente terapia ipolipemizzante? In che modo sono impiegati i PCSK9i?

Nel primo anno di disponibilità a carico del sistema sanitario nazionale dei farmaci PCSK9i, nella regione Toscana risultano aver intrapreso queste terapie 273 pazienti (269 analizzabili); un numero inferiore alle stime dei pazienti considerati ad elevato rischio cardiovascolare. Questa prima analisi ha evidenziato che si tratta prevalentemente di soggetti in prevenzione secondaria, di sesso maschile e con un'età media di 59 anni. La maggior parte dei pazienti risultava in trattamento persistente con ezetimibe e statine ad alta potenza. Tuttavia erano presenti anche pazienti senza alcun trattamento ipolipemizzante, probabilmente pazienti intolleranti alle statine o provenienti da trial appena conclusi, e pazienti in terapia con ipolipemizzanti a bassa potenza, probabilmente in trattamento con la massima dose tollerata di statine.

Conseguenze cliniche ed economiche dello switch ai biosimilari dell'infliximab nei pazienti reumatologici in Toscana

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?

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, che lo switch di una porzione 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 a uno *switch* ad altro antiTNF. 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 di 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.

Utilizzo dell'ormone della crescita in alcune regioni italiane

La commercializzazione dei biosimilari ha modificato il pattern prescrittivo dell'ormone della crescita?

Il presente studio ha evidenziato che, negli anni 2009-2014, è stata osservata una notevole eterogeneità geografica nella prevalenza d'uso dell'ormone della crescita. Inoltre, negli anni, l'*uptake* del biosimilare di rGH è risultato basso ed eterogeneo tra i sei centri considerati in questo studio. Tale variabilità geografica è probabilmente legata ai diversi interventi di politica sanitaria adottati a livello loco-regionale, atti a promuovere l'uso dei biosimilari. Tuttavia, in generale, l'interruzione della terapia con ormone della crescita è risultato essere un fenomeno abbastanza frequente, soprattutto

tra i pazienti di età >25 anni, ma non sono state osservate differenze statisticamente significative nella persistenza al trattamento con rGH biosimilare rispetto all'*originator*.

Conseguenze cliniche dello *switch* negli utilizzatori di epoetina alfa in alcune regioni italiane

Quali sono i rischi associati ad un cambio di terapia tra le diverse epoetine disponibili (originatori e biosimilari) in pazienti già in trattamento per anemia da malattia renale cronica?

I pazienti affetti da malattia renale cronica che hanno iniziato una terapia con epoetina alfa (originatore o biosimilare) e che nei due anni successivi sono stati indirizzati verso un qualsiasi altro agente stimolante eritropoietico non hanno presentato nell'anno successivo nessun aumento nel rischio di insorgenza di esiti di perdita di efficacia o di sicurezza rispetto a chi è rimasto in trattamento con la stessa epoetina alfa assunta all'inizio della terapia. Questi risultati sono rimasti coerenti nelle diverse analisi di sottogruppo e sono stati confermati da analisi di sensibilità. Inoltre, i pazienti che hanno presentato uno *switch* dal trattamento con epoetina alfa biosimilare non hanno mostrato un diverso rischio in termini di efficacia e sicurezza rispetto ai pazienti che hanno presentato uno *switch* dal trattamento con epoetina alfa *originator*.

Conseguenze della restrizione dei criteri di rimborso del palivizumab sui neonati in Lazio

Cosa è accaduto ai neonati a rischio di infezione da virus respiratorio sinciziale a seguito della restrizione dei criteri di rimborso del palivizumab, un farmaco utilizzato per prevenire l'ospedalizzazione?

La nostra analisi mostra che la restrizione dei criteri di rimborsabilità del palivizumab adottata nel 2016 ha comportato nel Lazio una forte riduzione delle erogazioni, che non si è associata ad un aumento delle ospedalizzazioni per infezione da VRS o da AVR nei bambini fino a 2 anni di età.

Nuovi anticoagulanti orali

L'efficacia dei nuovi anticoagulanti orali è maggiore, minore o comparabile a quella degli antagonisti della vitamina K in prevenzione dell'ictus ischemico, dell'infarto del miocardio e della mortalità, nei pazienti affetti da fibrillazione atriale?

Da un recente studio osservazionale su dati italiani, nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, la terapia con NAO è risultata più efficace della terapia con AVK

nel diminuire la mortalità per qualsiasi causa e la mortalità cardiovascolare. Inoltre, si è osservata una tendenza alla riduzione dell'infarto del miocardio, anche se non statisticamente significativa.

Qual è il profilo di sicurezza in termini di sanguinamento per i nuovi anticoagulanti orali rispetto a quelli tradizionali nel real world?

Questa analisi mostra un massiccio effetto protettivo dei nuovi anticoagulanti orali rispetto agli anticoagulanti tradizionali relativamente al sanguinamento totale e intracranico, ma non per il sanguinamento gastrointestinale.

Qual è il profilo di segnalazione spontanea dei nuovi anticoagulanti orali e come è cambiato nel tempo?

I risultati ottenuti dall'elaborazione dei dati di segnalazione spontanea dimostrano che il profilo di sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali in Toscana riflette quanto descritto negli studi clinici e negli studi osservazionali soprattutto per quanto riguarda gli eventi avversi di tipo emorragico. Per i nuovi anticoagulanti orali si rileva un andamento in crescita delle reazioni negli anni, correlabile a un maggior utilizzo clinico.

Uso dei nuovi trattamenti per il tumore polmonare non a piccole cellule: esperienza nell'interpretazione dei dati dei pazienti diagnosticati nell'ospedale di Siena

È possibile utilizzare in modo integrato le banche dati dell'anatomia patologica e i database amministrativi per tracciare come si sono evoluti l'approccio terapeutico e la sopravvivenza nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule tra il 2009 e il 2017?

L'uso integrato di referti dell'anatomia patologica estratti dall'Azienda ospedaliero-universitaria Senese e di database amministrativi ha consentito di costruire una coorte di pazienti in cui è probabile sia presente una consistente misclassificazione. Nonostante questo è stato possibile osservare in questa coorte l'andamento di diverse variabili al baseline, con risultati qualitativamente compatibili con l'atteso nella popolazione realmente affetta dalla patologia: la proporzione di donne è cresciuta e la prevalenza di test molecolari è cresciuta intensamente tra i non operati.

In questa coorte, tra i non operati, le nuove *target therapies* introdotte negli ultimi anni si sono in parte sostituite a quelle meno recenti, e l'utilizzo di immunoterapia è cresciuto in maniera significativa nell'ultimo periodo di studio, soprattutto nei pazienti più giovani, come è atteso sia avvenuto nella popolazione realmente affetta dalla patologia.

A questi andamenti si è associato in questa coorte un aumento di sopravvivenza nei pazienti non operati. Questa è risultata quasi del 40% a 20 mesi nei diagnosticati nel 2016, contro il 25% nei diagnosticati nel 2009. Il confronto della sopravvivenza a 50 mesi è stato possibile solo per le coorti meno recenti: nei diagnosticati nel 2013 è risultata del 21%, contro l'11% osservato nei diagnosticati nel 2009. Anche questi risultati sono compatibili con quelli osservati in popolazioni realmente affette dalla patologia.

Profilo degli utilizzatori di antidepressivi in Toscana

Come vengono utilizzati i farmaci antidepressivi in Toscana?

In linea con l'epidemiologia della malattia depressiva e le raccomandazioni sul trattamento farmacologico, nel periodo di osservazione considerato, in Toscana il trattamento con farmaci antidepressivi è stato iniziato più frequentemente in pazienti di sesso femminile e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono risultati essere i farmaci di prima scelta per quasi i due terzi dei pazienti. La maggior parte dei pazienti non utilizzava i farmaci antidepressivi con continuità durante i primi sei mesi (85% circa) e circa la metà di questi interrompeva il trattamento dopo la prima dispensazione di farmaco. Tuttavia, parte di chi non era persistente durante i primi sei mesi riprendeva successivamente la terapia nel corso del primo, secondo o terzo anno. Queste modalità d'utilizzo potrebbero essere riconducibili a un uso inappropriato dei farmaci antidepressivi in pazienti che non necessitavano realmente di tali farmaci, a una possibile ricaduta successiva ad un periodo iniziale di miglioramento del quadro clinico, o a un utilizzo *off-label*. Infine, solo una percentuale molto piccola di soggetti risultava essere stata persistente al trattamento per due anni, ma quasi tutti costoro avevano ulteriori prescrizioni durante il terzo anno, un comportamento che potrebbe rispecchiare una condizione di possibile cronicizzazione della patologia depressiva.

Sicurezza di antiepilettici di marca e generici

Come vengono utilizzati i farmaci antiepilettici in Toscana? Il rischio di ospedalizzazione e/o accesso al Pronto soccorso per qualsiasi causa e per eventi legati al loro utilizzo tra i pazienti in trattamento con farmaci di marca è diverso da quello dei pazienti in trattamento con generici?

Nel 2015, in Toscana, i farmaci antiepilettici generici erano scarsamente utilizzati (17,7%) e, non poco frequentemente (14,6%), chi iniziava con un generico passava al farmaco di marca, anche se gli stessi soggetti, altrettanto frequentemente (25,3%), ritornavano al generico. Il passaggio di principio attivo era risultato più frequente nei

soggetti che iniziavano il trattamento con un generico rispetto al farmaco di marca (7,1% vs 54,8%). Il nostro studio ha confermato un profilo di sicurezza simile per i farmaci generici e di marca in termini di accesso al Pronto soccorso o ospedalizzazione per qualsiasi causa e per eventi legati all'utilizzo di antiplateletici.

Monitoraggio in tempo reale della sicurezza dei vaccini: l'esperienza del progetto ADVANCE nel vaccino contro la pertosse

Con quale frequenza i bambini vaccinati in Toscana contro la pertosse dal 2014 al 2017 hanno sperimentato come effetti avversi febbre, ipotonia/irresponsività e pianto persistente? È possibile monitorare questi ed altri eventi avversi ai vaccini in tempo reale?

Il rischio di accedere al Pronto soccorso o a un ricovero per pianto persistente o ipotonia/irresponsività non differisce tra il periodo esposto e quello di riferimento.

Il rischio di accedere al Pronto soccorso o a un ricovero per febbre nei tre giorni successivi alla seconda dose del vaccino per la pertosse è risultato maggiore rispetto al rischio di riferimento. Anche nel caso delle altre dosi il rischio è più elevato, ma non in modo significativo. Benché il rischio assoluto sia basso, questo dato supporta l'abitudine dei clinici e delle famiglie di scegliere il momento di vaccinare un bambino in un periodo in cui è in salute, specialmente nel caso della seconda dose.

Il monitoraggio in tempo reale della sicurezza del vaccino contro la pertosse si è reso possibile in altri centri di ricerca italiani ed europei nel contesto del progetto ADVANCE. Il monitoraggio può essere attuato altrettanto tempestivamente anche in Toscana, purché l'ARS abbia accesso ai dati che la Regione raccoglie in tempo reale.

I risultati del progetto ADVANCE suggeriscono che è possibile realizzare uno strumento simile anche per altri vaccini e altri eventi avversi, creando una fonte di informazione completamente trasparente, che può rinforzare nei clinici e nella popolazione la fiducia nelle vaccinazioni proposte dal sistema sanitario.

Nei pazienti con diabete tipo 2 in monoterapia con metformina, l'aggiunta di un inibitore del DPP4, anziché una sulfonilurea, è in grado di prolungare il tempo alla successiva intensificazione del trattamento?

SEZIONE 1

DURABILITY

DEI FARMACI INCRETINICI

1. DURABILITY DEI FARMACI INCRETINICI

Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Rosa Gini, Paolo Francesconi - Osservatorio di epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Francesco Barone Adesi - Dipartimento di Scienze del farmaco, Università degli studi del Piemonte orientale, Novara
Valentina Ientile, Gianluca Trifirò - Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università degli studi di Messina

Corrado Magnani - Dipartimento di medicina traslazionale, Università degli studi del Piemonte orientale, Novara
Marina Maggini, Roberto Da Cas, Stefania Spila Alegiani - Centro nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Carmen Ferrajolo - Dipartimento di Medicina sperimentale, Università degli studi della Campania "L. Vanvitelli" e Centro regionale di Farmacovigilanza, Regione Campania, Napoli

Elisabetta Poluzzi - Unità di Farmacologia, Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche, Università di Bologna
Fabio Baccetti - Unità operativa di Diabetologia Massa-Carrara, AUSL Toscana Nord-Ovest, Massa

DOMANDA

Nei pazienti con diabete tipo 2 in monoterapia con metformina, l'aggiunta di un inibitore dell'enzima dypeptidyl-peptidase 4 (DPP4), anziché una sulfonilurea, è in grado di prolungare il tempo alla successiva intensificazione del trattamento?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una malattia metabolica cronica di cui è affetto il 5% circa della popolazione generale italiana [1]. Il DMT2 causa una condizione patologica d'iperglicemia che nel lungo periodo può causare l'insorgenza di gravi complicanze, talvolta fatali, di natura sia metabolica sia micro che macro-vascolare.

Il trattamento del DMT2 ha come obiettivo quello di mantenere i livelli glicemici al di sotto di determinati valori soglia. A tale scopo, quando la dieta e la modifica dello stile di vita da soli non sono più sufficienti, il trattamento farmacologico è fortemente raccomandato [2].

La metformina (MET) è generalmente considerata il farmaco di prima scelta per pazienti con DMT2. Tuttavia, a causa della natura progressiva della malattia, la MET, come qualsiasi altro farmaco antidiabetico di seconda linea, tende a perdere la sua efficacia ipoglicemizzante nel corso del tempo, per cui una graduale intensificazione della terapia può rendersi necessaria. Questo fenomeno, definito fallimento terapeutico secondario, generalmente richiede il passaggio ad una duplice terapia con MET in associazione a un antidiabetico non insulinico di seconda linea e/o insulina al fine di riportare i livelli glicemici al di sotto dei valori di riferimento. Ciò nonostante, anche la duplice terapia può perdere la sua efficacia ipoglicemizzante nel corso del tempo, rendendo quindi necessaria una successiva intensificazione del trattamento farmacologico.

In questo contesto, la durata dell'efficacia ipoglicemizzante, dall'inglese “*durability*”, può rappresentare un parametro fondamentale al momento della scelta del farmaco da aggiungere alla MET. Tra i farmaci di seconda linea più comunemente utilizzati ci sono: le sulfaniluree, i glitazoni, le glinidi e gli inibitori dell'enzima DPP4 [2]. Questi ultimi, in particolare, appartengono a una delle classi farmacologiche più recentemente introdotte in terapia: gli incretino-mimetici. Sulla base dei risultati di alcuni studi pre-clinici che hanno suggerito un possibile effetto favorevole degli inibitori dell'enzima DPP4 sulle cellule beta-pancreatiche, era stato ipotizzato che questi farmaci potessero essere in grado di rallentare il decorso della malattia stessa e fornire un vantaggio in termini di *durability* dell'efficacia ipoglicemizzante rispetto alle alternative terapeutiche disponibili [3]. Ad oggi, però, le evidenze cliniche disponibili a tal riguardo sono ancora scarse e in conflitto tra loro [4,5,6].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato effettuato uno studio retrospettivo di coorte per confrontare il tempo all'intensificazione del trattamento nei pazienti con DMT2 in trattamento con MET e inibitori dell'enzima DPP4 *versus* MET e SU [7], dove l'intensificazione di trattamento è stata considerata come un proxy della *durability* dell'effetto ipoglicemizzante delle rispettive terapie farmacologiche.

Per questo studio sono state utilizzate le banche dati dei flussi di dati amministrativi della Regione Toscana, in cui vengono registrate tutte le prestazioni sanitarie rimborsate dal Servizio sanitario nazionale (SSN) a favore dei soggetti assistibili in Toscana.

Sono stati selezionati tutti i pazienti che, tra il 2008 e il 2015, avevano ricevuto un inibitore dell'enzima DPP4 o una SU come primo farmaco antidiabetico aggiunto alla monoterapia con metformina già in corso. La prima dispensazione del farmaco indice corrispondeva alla data di entrata nella coorte. A questa data i pazienti dovevano avere: ≥ 18 anni d'età, ≥ 1 anno di osservazione precedente l'entrata nella coorte, almeno una dispensazione di MET registrata ≥ 60 giorni prima dell'aggiunta di inibitori dell'enzima DPP4 o SU, essere persistenti a MET (i.e. no interruzioni del trattamento ≥ 90 giorni) e non avere dispensazioni di farmaci antidiabetici diversi da MET durante almeno un anno precedente l'entrata nella coorte.

Sono stati così identificati 2.434 pazienti in trattamento con MET+inibitori dell'enzima DPP4 e 4.158 con MET+SU. Per ridurre possibili sbilanciamenti delle caratteristiche di base dei pazienti nei due gruppi di trattamento, è stato effettuato un appaiamento 1:1 dei pazienti esposti a MET+SU con quelli esposti a MET+inibitori dell'enzima DPP4 per sesso, età e anno di entrata nella coorte. La coorte di studio è stata così ristretta a 2.281 pazienti per ciascuno dei due gruppi di trattamento. Nella **Tabella 1** sono riportate le caratteristiche di base dei pazienti misurate durante l'anno precedente l'entrata nella coorte di studio, dopo l'appaiamento.

Tabella 1

Caratteristiche di base dei pazienti nei due gruppi di trattamento, dopo appaiamento per sesso, età e anno di entrata nella coorte

| | MET+inibitori dell'enzima DPP4 (N=2281) | MET+SU (N=2281) |
|---|--|--------------------|
| Donne, % | 42.6 | 42.6 |
| Età media | 63.3 | 63.6 |
| 18-44 | 4.3 | 4.3 |
| 45-54 | 15.5 | 15.5 |
| 55-64 | 33.6 | 33.6 |
| 65-74 | 31.8 | 31.8 |
| 75-84 | 13.1 | 13.1 |
| 85+ | 1.8 | 1.8 |
| Anno di entrata nella coorte | | |
| 2008 | 2.6 | 2.6 |
| 2009 | 7.2 | 7.2 |
| 2010 | 11.8 | 11.8 |
| 2011 | 19.7 | 19.7 |
| 2012 | 18.9 | 18.9 |
| 2013 | 14.9 | 14.9 |
| 2014 | 15.1 | 15.1 |
| 2015 | 9.8 | 9.8 |
| Tempo dalla prima MET (anni) ^o | | |
| 0 | 3.0 | 4.7 |
| 1 | 12.0 | 14.5 |
| 2 | 12.3 | 14.6 |
| 3 | 12.7 | 13.0 |
| 4+ | 60.1 | 53.3 |
| Complicanze del diabete e altre comorbidità; % [*] | | |
| <i>Infarto del miocardio</i> | 1.17 | 0.84 |
| <i>Cardiopatia ischemica</i> | 0.83 | 0.59 |
| <i>Angina pectoris</i> | 0.29 | 0.54 |
| <i>Bypass aorto coronarico</i> | 1.80 | 0.98 |
| <i>Malattia cerebrovascolare</i> | 0.58 | 0.69 |
| <i>Complicanze neurologiche</i> | 0.29 | 0.10 |
| Farmaci concomitanti [#] | | |
| <i>Antidepressivi</i> | 15.74 | 19.87 |
| <i>Corticosteroidi sistemici</i> | 14.67 | 17.12 |
| <i>Ipolipemizzanti</i> | 66.76 | 57.75 |
| <i>Anticoagulanti</i> | 13.95 | 13.18 |
| <i>Antiaggreganti</i> | 45.58 | 43.83 |
| <i>Beta-bloccanti</i> | 30.90 | 32.17 |
| <i>Antipertensivi/diuretici</i> | 24.59 | 26.12 |
| <i>Calcio antagonisti diidropiridinici</i> | 23.37 | 25.43 |
| <i>Calcio antagonisti non diidropiridinici</i> | 4.18 | 2.90 |
| <i>ACE inibitori</i> | 73.32 | 70.19 |
| <i>Antipsicotici</i> | 2.14 | 3.54 |

^oTempo tra l'entrata nella coorte e la prima dispensazione di metformina osservata in tutto il periodo di ossevizazione precedente e disponibile a fino al 2006.

^{*}Almeno una diagnosi ospedaliera durante l'anno precedente l'entrata nella coorte

[#]Almeno 2 dispensazioni nell'anno precedente l'entrata nella coorte

L'età media era di circa 63 anni e le donne rappresentavano il 43% della coorte di studio. L'analisi della coorte appaiata è stata effettuata con un approccio di tipo "per protocollo" [7], per cui ogni deviazione dall'iniziale regime di trattamento è stata considerata come motivo di uscita dallo studio (**Figura 1**). Pertanto, a partire dalla data di entrata nella coorte, i pazienti sono stati seguiti fino a: 1) interruzione ≥ 90 giorni di MET, inibitori dell'enzima DPP4 o SU, 2) *switch* verso un altro trattamento ipoglicemizzante, 3) cancro, 4) morte, 5) uscita dalla banca dati, 6) fine periodo di studio (31/12/2016) o l'occorrenza di una intensificazione del trattamento. L'interruzione del trattamento è stata calcolata a partire dalla fine della durata dell'ultima dispensazione di ciascun farmaco. La durata di una dispensazione è stata calcolata utilizzando il numero di dosi definite giornaliere dispensate per ciascun farmaco.

L'intensificazione del trattamento (esito di studio) è stata definita come l'aggiunta di un terzo ipoglicemizzante non-insulinico o la dispensazione di insulina (per maggiori dettagli tecnici è possibile consultare il protocollo dell'intero progetto di studio di cui questa scheda rappresenta un estratto [8]). In particolare, per distinguere l'occorrenza di un fallimento terapeutico primario da un fallimento terapeutico secondario, l'intensificazione del trattamento è stata considerata come esito di studio solo se occorsa dopo 180 giorni dall'entrata nella coorte, diversamente i pazienti sono stati censurati dallo studio.

Figura 1
Disegno di studio

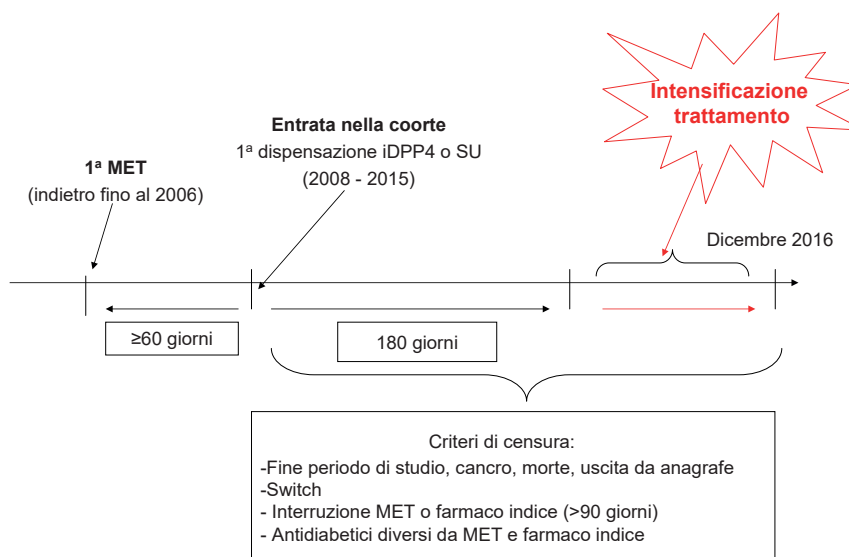


Tabella 2

Tempo di osservazione, tempo nello studio e frequenza delle ragioni di uscita dallo studio nei due gruppi di trattamento

| | MET+inibitori dell'enzima DPP4 (N=2281) | MET+SU (N=2281) |
|--|---|-----------------|
| Tempo medio di osservazione disponibile (anni) | 4,3 | 4,3 |
| Tempo medio di permanza nello studio (anni) | 2,0 | 1,2 |
| Motivo di uscita dallo studio | | |
| <i>Interruzione del farmaco indice</i> | 681 (29,9%) | 1081 (47,4%) |
| <i>Fine del periodo di osservazione</i> | 603 (26,4%) | 273 (12,0) |
| <i>Interruzione della MET</i> | 306 (13,4%) | 487 (21,4) |
| <i>Intensificazione del trattamento (esito)</i> | 250 (11,0%) | 119 (5,2%) |
| <i>Intensificazione del trattamento nei primi 180 gg</i> | 179 (7,9%) | 177 (7,8) |
| <i>Switch</i> | 114 (5,0%) | 77 (3,4%) |
| <i>Cancro</i> | 93 (4,1%) | 56 (2,5%) |
| <i>Assaggiatori 3° farmaco non-insulinico</i> | 55 (2,4%) | 11 (0,5%) |

Il tempo medio di osservazione disponibile per i pazienti selezionati nella coorte di studio era di circa 4,3 anni per un totale di 7.332 anni-persona. Tuttavia, il tempo medio di permanenza all'interno dello studio era rispettivamente di 2 anni per trattati con inibitori dell'enzima DPP4 e di 1,2 anni per i pazienti con SU (**Tabella 2**). La censura per interruzione della MET o del farmaco indice avveniva quasi 2 volte più frequentemente nel gruppo SU. Sono state osservate un totale di 369 IT, corrispondenti a un tasso d'incidenza di 5,0 per 100 anni-persona nell'intera coorte di studio.

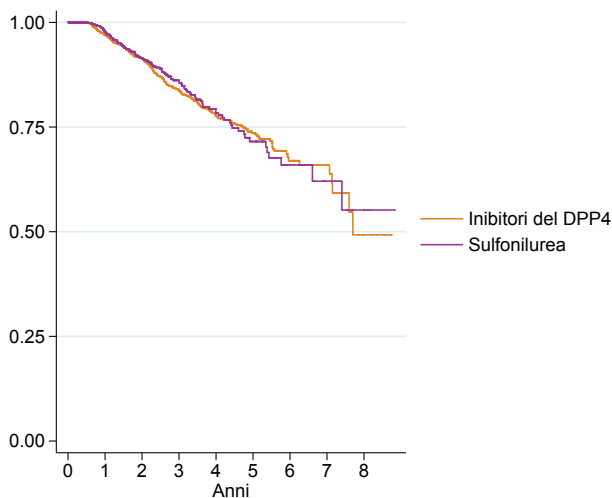
Attraverso il metodo di Kaplan-Meier, sono state tracciate le curve di sopravvivenza per ciascuno dei due gruppi di trattamento. Come si nota dalla **Figura 2**, l'analisi non ha evidenziato alcuna differenza tra inibitori dell'enzima DPP4 e SU (*Log-rank test* P=0.708).

Inoltre, attraverso un modello di Cox multivariato, è stato calcolato l'*Hazard ratio* (HR), con intervalli di confidenza al 95% (IC95%), aggiustato le per le variabili di appaiamento, il tempo dalla prima MET all'entrata nella coorte, complicanze del diabete e farmaci concomitanti. Anche in questo caso, i risultati ottenuti (**Tabella 3**) hanno mostrato che l'IT occorreva con la stessa velocità nei trattati con inibitori dell'enzima DPP4 e SU, rispettivamente (HR=1,05; IC95% 0,82-1,33).

Sono state effettuate diverse analisi di sensibilità per esplorare la robustezza dei risultati ottenuti nell'analisi primaria. Dapprima è stato esplorato l'impatto della censura per interruzione della terapia: questa avveniva, particolarmente nei primi 180 giorni, più frequentemente nel gruppo SU e poteva prevenire l'osservazione dell'esito di studio in questo gruppo; tuttavia, i risultati ottenuti modificando la definizione d'interruzione da >90 a >180 giorni (HR=1.17; 0.96-1.43), eliminando l'interruzione

del trattamento dai criteri di censura, analizzando la coorte con un approccio *intention to treat* (i.e. no censura per interruzione, *switch* o assaggio di un terzo farmaco non-insulinico; HR=1.34; 1.14-1.63) ed effettuando l'appaiamento dopo 180 giorni dalla 1° dispensazione del farmaco indice (HR=1.08; 0.88-1.34) hanno smentito questa ipotesi.

Figura 2
Probabilità di non intensificare il trattamento durante il periodo di osservazione: curva di Kaplan-Meier



Successivamente è stata esclusa una possibile distorsione dei risultati dovuta all'effetto delle ospedalizzazioni per qualsiasi causa durante il follow-up come fonte di *immeasurable time bias* [9], ovvero di un errore di misurazione dell'esposizione dovuto all'impossibilità di tracciare l'uso dei farmaci in studio durante i periodi di ricovero (HR=1,01; 0,79-1,31). Analogamente, i risultati dell'analisi primaria sono stati confermati sia considerando il numero di misurazioni di HbA1c durante l'anno precedente l'entrata nella coorte (<2 *versus* ≥2 misurazioni), proxy di aderenza al monitoraggio di routine della malattia, come criterio di appaiamento aggiuntivo (HR=1,00; 0,76-1,3) sia restringendo la coorte ai soli pazienti con tempo dalla prima MET definito (i.e. almeno un anno di *look-back* disponibile precedentemente alla prima MET osservata) e utilizzando quest'ultimo come criterio di appaiamento in sostituzione all'anno di entrata nella coorte (HR=1,3; 0,98-1,7). Come ultima analisi di sensibilità, i pazienti nei due gruppi sono stati appaiati per *Propensity score*, al fine di rendere i due gruppi omogenei rispetto a tutte le caratteristiche di base misurate prima dell'entrata nella coorte. Anche questa analisi non ha suggerito differenze statisticamente significative tra inibitori dell'enzima DPP4 e SU per quanto riguarda il tempo all'intensificazione di trattamento (HR= 0.97; 0.77-1.22).

Sebbene le analisi di sensibilità appaiono supportare la validità dell'analisi primaria, due principali limitazioni di questo studio devo essere tenute in considerazione come possibili fonti di distorsione dei risultati dello studio. La prima riguarda la mancanza di importanti variabili cliniche come i valori di BMI e Hb1Ac le quali rappresentano importanti predittori di fallimento terapeutico secondario.

Tabella 3
Rischio di intensificazione del trattamento

| | Hazard Ratio | IC 95% | P | |
|---|--------------|--------|-------|------|
| Inibitori dell'enzima DPP4 | 1,05 | 0,82 | 1,33 | 0,70 |
| Donne | 0,92 | 0,73 | 1,16 | 0,48 |
| Età (anni) | | | | |
| 45-54 | 2,51 | 1,14 | 5,52 | 0,02 |
| 55-64 | 1,65 | 0,76 | 3,60 | 0,21 |
| 65-74 | 1,33 | 0,60 | 2,97 | 0,48 |
| 75-84 | 1,57 | 0,66 | 3,75 | 0,31 |
| 85+ | 2,59 | 0,66 | 10,26 | 0,18 |
| Anno di entrata nella coorte | | | | |
| 2009 | 1,24 | 0,69 | 2,23 | 0,48 |
| 2010 | 0,95 | 0,53 | 1,70 | 0,87 |
| 2011 | 0,84 | 0,48 | 1,47 | 0,54 |
| 2012 | 0,99 | 0,56 | 1,76 | 0,98 |
| 2013 | 0,60 | 0,31 | 1,15 | 0,12 |
| 2014 | 0,69 | 0,36 | 1,34 | 0,27 |
| 2015 | 0,57 | 0,23 | 1,36 | 0,21 |
| Tempo dalla prima MET (anni)^o | | | | |
| 1 | 2,79 | 0,86 | 9,07 | 0,09 |
| 2 | 2,63 | 0,81 | 8,51 | 0,11 |
| 3 | 2,73 | 0,84 | 8,86 | 0,09 |
| 4 | 2,91 | 0,92 | 9,15 | 0,07 |
| Complicanze del diabete* | | | | |
| Cardiopatía ischemica | 0,66 | 0,05 | 8,53 | 0,75 |
| Infarto del miocardio | 1,30 | 0,14 | 12,41 | 0,82 |
| Angina pectoris | 1,73 | 0,24 | 12,65 | 0,59 |
| Malattia cerebrovascolare | 1,31 | 0,41 | 4,16 | 0,65 |
| Complicanze neurologiche | 4,10 | 0,56 | 30,24 | 0,17 |
| Bypass aorto-coronarico | 0,67 | 0,08 | 5,84 | 0,72 |
| Farmaci concomitanti[#] | | | | |
| ACEI inibitori | 0,94 | 0,73 | 1,22 | 0,65 |
| Antiaggreganti | 1,18 | 0,82 | 1,70 | 0,37 |
| Antidepressivi | 1,14 | 0,84 | 1,55 | 0,40 |
| Antiipertensivi/diuretici | 1,07 | 0,79 | 1,44 | 0,67 |
| Antiaggreganti | 1,08 | 0,84 | 1,38 | 0,57 |
| Antipsicotici | 1,88 | 1,03 | 3,43 | 0,04 |
| Beta-bloccanti | 0,85 | 0,65 | 1,11 | 0,23 |
| Corticosteroidi sistemici | 0,93 | 0,65 | 1,33 | 0,69 |
| Calcioantagonisti diidropiridinici | 1,00 | 0,76 | 1,32 | 0,99 |
| Ipolipemizzanti | 1,04 | 0,81 | 1,31 | 0,78 |
| Calcio antagonisti non-diidropiridinici | 1,04 | 0,56 | 1,94 | 0,90 |

^oTempo tra l'entrata nella coorte e la prima dispensazione di metformina osservata in tutto il periodo di ossevizazione precedente e disponibile a fino al 2006.

*Almeno una diagnosi ospedaliera durante l'anno precedente l'entrata nella coorte

[#]Almeno 2 dispensazioni nell'anno precedente l'entrata nella coorte

Inoltre, proprio per ovviare alla mancanza di informazioni sull'Hb1Ac necessario a stabilire dal punto di vista clinico l'occorrenza di un fallimento terapeutico secondario, è stato scelto un esito di studio solido come proxy per la misurazione della *durability*, ovvero l'aggiunta di un terzo farmaco ipoglicemizzante o insulina, escludendo quindi lo *switch*. La seconda e più importante limitazione riguarda le diverse politiche di accesso al farmaco che in Italia, ai fini della rimborsabilità e dell'appropriatezza d'uso, impongono ai pazienti trattati con inibitori dell'enzima DPP4, e non a quelli con SU, un più stretto e periodico monitoraggio della malattia, aumentando pertanto la probabilità sia di diagnosi di fallimento terapeutico secondario che di intensificazione della terapia ipoglicemizzante.

Le analisi qui riportate saranno prossimamente replicate utilizzando i dati amministrativi provenienti da un campione della popolazione italiana maggiormente ampio e da più aree geografiche, in modo da aumentare la precisione e la generalizzabilità dei risultati ottenuti.

Tuttavia, per verificare se i limiti legati alle caratteristiche delle banche dati amministrative e alle politiche di accesso a questi farmaci all'interno del SSN italiano abbiano giocato un ruolo significativo sui risultati ottenuti, sarà necessario replicare lo studio su fonti di dati con caratteristiche differenti e/o provenienti da altre nazioni.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

I risultati di questo studio suggeriscono che l'aggiunta di un inibitore del DPP4 a metformina, anziché una sulfonilurea, non ritarda il tempo all'intensificazione del trattamento. Pertanto, l'ipotesi di un'aumentata *durability* dell'efficacia ipoglicemizzante degli inibitori del DPP4 rispetto a sulfonilurea non appare supportata da questo studio.

Referenze

1. ISTAT. Il diabete in Italia anni 2000-2016. http://www.istat.it/it/files/2017/07/REPORT_DIABETE.pdf?title=Il+diabete+in+Italia+-+20%2Fflug%2F2017+-+Testo+integrale+e+nota+metodologica.pdf
2. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018.
3. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
4. Chen K, Kang D, Yu M, et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Apr; 20(4): 1029–1033.

5. Inzucchi SE, Tunceli K, Qiu Y et al. Progression to insulin therapy among patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or sulphonylurea plus metformin dual therapy. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:956-64.
6. Mamza J, Mehta R, Donnelly R et al. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Ann Med* 2016;48:224-34.
7. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016;183:758-64.
8. Roberto G. et al. Time to treatment intensification in patients receiving metformin+incretin-based medicines versus metformin+other hypoglicemics [study protocol] ENCEPP - EU PAS Register. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=23640>
9. Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am J Epidemiol*. 2008 Aug 1;168(3):329-35.

Chi sono i pazienti trattati con farmaci PCSK9i (*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor*)? Per quale motivazione clinica sono stati trattati? Quale era la precedente terapia ipolipemizzante? In che modo sono impiegati i PCSK9i?

SEZIONE 2

UTILIZZO DEI NUOVI IPOLIPEMIZZANTI IN TOSCANA

2. UTILIZZO DEI NUOVI IPOLIPEMIZZANTI IN TOSCANA

*Carlo Piccinni, Aldo P. Maggioni, Antonella Pedrini, Silvia Calabria, Giulia Ronconi, Letizia Dondi, Nello Martini - Fondazione ReS (Ricerca e Salute) partner CINECA
Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Ippazio Cosimo Antonazzo - Agenzia regionale di sanità della Toscana
Tiziana Sampietro, Francesco Sbrana, Beatrice Dal Pino, Elisabetta Volpi, Stefania Biagini, Giuseppa Lo Surdo - Fondazione toscana Gabriele Monasterio*

DOMANDA

Chi sono i pazienti trattati con farmaci PCSK9i (*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor*)? Per quale motivazione clinica sono stati trattati? Quale era la precedente terapia ipolipemizzante? In che modo sono impiegati i PCSK9i?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Le iperlipidemie sono il principale fattore di rischio delle manifestazioni precoci dell'aterosclerosi e delle successive complicanze, quali infarto acuto del miocardio, ictus cerebrale e vasculopatia periferica. Per iperlipidemia si intende una qualsiasi condizione clinica nella quale sono presenti nel sangue alterazioni qualitative e/o quantitative dei lipidi e delle lipoproteine; le più comuni di queste sono legate a elevate concentrazioni plasmatiche della colesterolemia LDL (C-LDL). Tutte le più autorevoli linee guida internazionali raccomandano di ridurre il C-LDL circolante al fine di prevenire eventi cardiovascolari (CV) o cerebrovascolari. Le stesse linee guida prevedono il raggiungimento di specifici livelli target di C-LDL, in funzione del profilo di rischio del paziente: nei pazienti con un profilo di rischio basso è sufficiente tenere il C-LDL sotto i livelli di 115 mg/dl, mentre chi è ad elevato rischio deve tenere il livello di C-LDL sotto i 100 mg/dl e, infine, chi è ad altissimo rischio CV dovrebbe tenere il C-LDL sotto 70 mg/dl [1].

Al fine di controllare il livello di C-LDL occorre adottare stili di vita sani, che includono attività fisica e alimentazione corretta e, in caso di necessità, mantenere regolarmente una terapia farmacologica con farmaci ipolipemizzanti, in particolare statine ed ezetimibe. Tuttavia, come riportato da diversi studi, e come è emerso dall'analisi presentata nel 2° Report sui farmaci in Toscana, i farmaci ipolipemizzanti sono frequentemente impiegati in modo non conforme alle raccomandazioni, con scarsi livelli di aderenza. La mancata aderenza, in taluni casi, può essere in parte dovuta a una bassa tollerabilità ai farmaci ipolipemizzanti.

Negli ultimi anni, accanto alle classiche terapie ipolipemizzanti, sono stati immessi sul mercato nuovi farmaci, denominati PCSK9 inibitori (PCSK9i). Si tratta di anticorpi monoclonali in grado di inibire la proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9, che gioca un ruolo centrale nel destino metabolico del recettore delle LDL, con conseguente riduzione dei livelli circolanti di questa lipoproteina. Tale meccanismo d'azione è diverso da quello dei precedenti farmaci ipolipemizzanti; ciò rende i PCSK9i un'alternativa terapeutica per quei pazienti che non tollerano le statine o gli altri ipolipemizzanti, nonché per coloro dove la terapia ipolipemizzante non ha consentito il raggiungimento del target di C-LDL.

Sulla base dei risultati di articolati programmi di trial, sono stati approvati da FDA e EMA due farmaci PCSK9i: evolocumab e alirocumab. I risultati di questi trial sono stati confermati da successivi studi, denominati FOURIER [3] e ODYSSEY OUTCOMES [5] di recente pubblicazione. In Italia, la rimborsabilità di questi farmaci è stata regolamentata dalla determina AIFA 172/2017 (GU Serie Generale n. 31 del 07/02/2017) e dalla determina AIFA 256/2017 (GU Serie Generale n. 54 del 06/03/2017). Tali disposizioni prevedono che i due farmaci PCSK9i possono essere rimborsati dal SSN, in accordo a determinati criteri di eleggibilità e stabiliscono che la loro prescrizione a carico del SSN deve avvenire, da parte di centri prescrittori identificati dalle singole Regioni, tramite appositi registri elettronici AIFA, istituiti a febbraio 2017 (evolocumab) e a marzo 2017 (alirocumab). I criteri di eleggibilità stabiliti da AIFA per questi farmaci prevedono le seguenti categorie di pazienti:

- pazienti di età ≥ 12 e ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (solo evolocumab);
- pazienti adulti in prevenzione primaria di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine;
- pazienti adulti in prevenzione secondaria di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C ≥ 100 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine.

La restrizione alla rimborsabilità di questi farmaci si è resa necessaria sia per le evidenze non definitive sulla loro efficacia clinica e sicurezza, sia per l'alto costo di queste terapie. Il costo elevato, associato alla limitata conoscenza dell'impatto reale di questi farmaci, in termini di numerosità dei pazienti potenzialmente eleggibili, ha rappresentato una potenziale barriera all'accesso a queste terapie, generando anche

difficoltà nella gestione del processo prescrittivo nelle diverse Regioni. Tale questione in Toscana è stata affrontata istituendo uno specifico gruppo di lavoro nel luglio 2017 e individuando la lista dei centri prescrittori (BUR Toscana n. 29 del 19 luglio 2018).

Pur nella consapevolezza che il periodo trascorso dalla disponibilità dei PCSK9i sia limitato, diventa fondamentale conoscere le modalità con cui questi farmaci sono impiegati nella reale pratica clinica; ciò allo scopo di individuare in maniera tempestiva eventuali usi inappropriati e porre le basi per future analisi sul lungo periodo. Lo scopo di questo studio, quindi, è descrivere l'utilizzo dei farmaci PCSK9i nella popolazione toscana, dal luglio 2017 a giugno 2018, descrivendo le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei soggetti che hanno ricevuto queste terapie, con particolare attenzione alla differenziazione tra l'impiego in prevenzione primaria e secondaria. Inoltre lo studio fornisce risultati preliminari sulle modalità di impiego di PCSK9i in questa prima fase della loro disponibilità.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

1. Gli utilizzatori dei PCSK9i dal 2017: caratteristiche socio demografiche

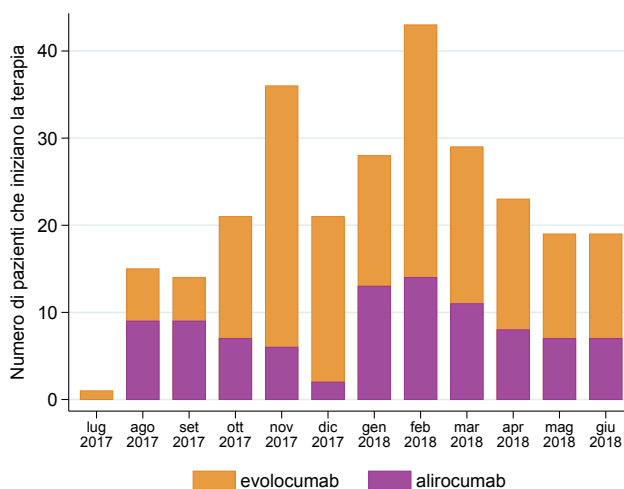
Sono stati individuati tutti i soggetti che da luglio 2017 (pubblicazione della lista dei Centri prescrittori della Regione Toscana) fino a giugno 2018 (fine della disponibilità dei dati) avevano ricevuto una prescrizione di PCSK9i (evolocumab o alirocumab).

Complessivamente, nella Regione Toscana, fino al giugno 2018 la terapia con PCSK9i ha interessato 273 soggetti (7,2 per 100.000 abitanti), di cui 269 (98,5%) avevano dati sufficienti per entrare nel presente studio: 176 (65,4%) trattati con evolocumab e 93 (34,6%) con alirocumab. Se confrontato con le stime dei pazienti ad elevato rischio CV, che dovrebbero rappresentare circa lo 0,6% della popolazione italiana [2], il numero di pazienti attualmente in terapia con PCSK9i nella Regione Toscana, risulta inferiore. Questo potrebbe essere dipeso sia dalle difficoltà riscontrate da alcuni clinici nel completare l'iter necessario alla prescrizione di questi farmaci, sia da una scarsa dimestichezza con questi nuovi farmaci.

Analizzando il trend di inizio terapia con PCSK9i (**Figura 1**), si osserva un crescente aumento dei pazienti trattati da luglio 2017 fino ai primi mesi del 2018, per poi registrare un calo e una stabilizzazione dei soggetti posti in terapia nei mesi successivi. I picchi osservati nei mesi di novembre 2017 e di febbraio 2018 corrispondono alla conclusione di alcuni trial clinici dei PCSK9i a cui alcune strutture della Regione Toscana partecipavano (AMG145-20110118 FOURIER e AMG145-20140316), con conseguente inizio della prescrizione a carico SSN di quei pazienti eleggibili al trattamento secondo le limitazioni stabilite da AIFA.

Figura 1

Trend temporale dell'inizio della terapia con PCSK9i (evolocumab e alirocumab) nella Regione Toscana dal luglio 2017 al giugno 2018



Il sesso maschile rappresentava il 71,0% della coorte di trattati con PCSK9i, con un'età media di 59,1 anni. Il maggior numero di trattati si concentra tra i 51-60 anni (30,9%) e i 61-70 anni (31,6%); un solo soggetto presenta un'età superiore a 80 anni, limite di età imposto per la rimborsabilità nel registro AIFA.

Tramite l'analisi di un ampio periodo antecedente la prescrizione di PCSK9i (a partire dal 1996, primo anno in cui era disponibile il dato delle SDO fino alla prima prescrizione del PCSK9i) è stato possibile ricercare (mediante appositi codici di diagnosi e/o prestazioni specialistiche e ambulatoriali) l'eventuale presenza di eventi CV, al fine di identificare i soggetti in prevenzione secondaria, e quelli in prevenzione primaria.

Analizzando separatamente i pazienti in prevenzione primaria (80 soggetti) e quelli in prevenzione secondaria (189 soggetti), si nota che il rapporto M:F è più elevato nei pazienti in prevenzione secondaria, così come l'età media. Il livello di istruzione dei pazienti trattati, quando il dato era disponibile, mostra che il 31,2% dei soggetti ha un livello di istruzione medio, seguito dal 26,4% che presenta un livello basso di istruzione (**Tabella 1**).

Nel periodo analizzato, la prima prescrizione del PCSK9i ha riguardato evolocumab nel 65,4% dei casi e alirocumab nel restante 34,6%. Nei pazienti in prevenzione primaria, tuttavia, evolocumab è stato prescritto nel 58,8% dei casi e alirocumab nel 41,3%. Osservando l'azienda sanitaria in cui è avvenuta la prima dispensazione di PCSK9i si evince che più della metà dei pazienti (52,0%) ha ricevuto il farmaco da strutture dell'area vasta Nord-Ovest della Regione, mentre la restante parte è equamente suddivisa tra le strutture delle aree vaste Centro e Sud-Est (**Tabella 2**).

Tabella 1

Caratteristiche socio-demografiche dei pazienti trattati con PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a giugno 2018

| | Prevenzione primaria | Prevenzione secondaria | Totale |
|------------------------------|----------------------|------------------------|------------|
| N | 80 | 189 | 269 |
| Genere | | | |
| F | 35 (43,8) | 43 (22,8) | 78 (29,0) |
| M | 45 (56,2) | 146 (77,2) | 191 (71,0) |
| Età | | | |
| Media | 53,3 | 61,5 | 59,1 |
| 19-40 | 14 (17,5) | 2 (1,1) | 16 (5,9) |
| 41-50 | 17 (21,3) | 23 (12,2) | 40 (14,9) |
| 51-60 | 26 (32,5) | 57 (30,2) | 83 (30,9) |
| 61-70 | 16 (20,0) | 69 (36,5) | 85 (31,6) |
| 71-80 | 7 (8,8) | 37 (19,6) | 44 (16,4) |
| 81+ | | 1 (0,5) | 1 (0,4) |
| Livello di Istruzione | | | |
| Sconosciuto | 50 (62,5) | 15 (7,9) | 65 (24,2) |
| Basso | 10 (12,5) | 61 (32,3) | 71 (26,4) |
| Medio | 11 (13,8) | 73 (38,6) | 84 (31,2) |
| Alto | 9 (11,3) | 40 (21,2) | 49 (18,2) |

Tabella 2

La prescrizione dei PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a giugno 2018

| | Prevenzione primaria | Prevenzione secondaria | Totale |
|---|----------------------|------------------------|------------|
| N | 80 | 189 | 269 |
| Primo PCSK9i | | | |
| Evolocumab | 47 (58,8) | 129 (68,3) | 176 (65,4) |
| Alirocumab | 33 (41,3) | 60 (31,7) | 93 (34,6) |
| Anno di inizio terapia | | | |
| 2017 | 23 (28,8) | 85 (45,0) | 108 (40,1) |
| 2018 | 57 (71,3) | 104 (55,0) | 161 (59,9) |
| Area vasta della prima dispensazione | | | |
| Centro | 20 (25,0) | 43 (22,8) | 63 (23,4) |
| Nord-Ovest | 37 (46,3) | 103 (54,5) | 140 (52,0) |
| Sud-Est | 23 (28,8) | 43 (22,8) | 66 (24,6) |

2. Le motivazioni cliniche alla base della scelta di tale terapia

Analizzando i dati amministrativi, il 70,3% dei pazienti trattati con PCSK9i risultava in prevenzione secondaria, e il rimanente 29,7% in prevenzione primaria. Tra i soggetti in prevenzione secondaria, l'evento CV è avvenuto in media 4,8 anni prima di ricevere il trattamento con PCSK9i e per la maggior parte dei pazienti (57,1% dei pazienti in prevenzione secondaria) sono stati individuati 3 o più eventi CV di interesse in tutto il periodo analizzato. Nello specifico, le angine/ischemie croniche hanno rappresentato il 83,1% degli eventi CV, seguite dagli interventi di bypass aorto-coronarico (CABG - *Coronary Artery Bypass Graft surgery*) e di angioplastica coronarica (PCI - *Percutaneous coronary intervention*) che coprivano il 57,7% e, quindi, da Sindrome Coronarica Acuta (SCA, 49,2%), arteriopatia obliterante periferica (PAD, 43,9%) e ictus/TIA (22,8%).

L'analisi delle condizioni cliniche alla base dell'elevato rischio CV ha mostrato che il 53,5% della coorte era affetta da ipercolesterolemia familiare (identificata da registro delle esenzioni), con una quota più elevata tra i soggetti in prevenzione primaria (68,8%), rispetto a quelli in prevenzione secondaria (47,1%). La quota di soggetti con ipercolesterolemia familiare, tuttavia, potrebbe risultare sottostimata in quanto tale informazione è stata ricavata esclusivamente dal registro delle esenzioni e non tiene conto di eventuali diagnosi cliniche che, al momento dell'analisi, non sono esitate nella richiesta della specifica esenzione. Il diabete (identificato tramite diagnosi da ricovero o esenzione, oppure tramite trattamento farmacologico) interessava il 24,5% della coorte di trattati, con una quota superiore nei pazienti in prevenzione secondaria (27,0%), rispetto a quelli in prevenzione primaria (18,2%). Infine, l'insufficienza renale cronica (identificata tramite diagnosi da ricovero o esenzione, o tramite registrazione di procedura di dialisi) riguardava il 4,5% dei trattati con PCSK9i, l'epatite cronica l'1,5% e la pancreatite lo 0,7% (entrambe le patologie identificate da diagnosi di ricovero o esenzione) (**Tabella 3**).

3. La precedente terapia ipolipemizzante

Considerando le limitazioni previste per la rimborsabilità dei PCSK9i, un'attenzione particolare è stata riservata allo studio della precedente terapia ipolipemizzante. Occorre sottolineare che con i dati amministrativi non è possibile ottenere informazioni sull'intolleranza alla terapia ipolipemizzante e sul mancato raggiungimento del target di C-LDL. Inoltre, le informazioni contenute nei database amministrativi riguardano tutte le prestazioni e le dispensazioni a carico SSN, e pertanto non riescono a tracciare eventuali impieghi dei farmaci nell'ambito dei trial, dove il costo del farmaco è sostenuto da altri soggetti. Pur nella consapevolezza di questi limiti, è stato possibile studiare le modalità di impiego dei farmaci ipolipemizzanti nei 6 mesi antecedenti la prescrizione di PCSK9i, al fine di descrivere sia le molecole impiegate, sia la persistenza al trattamento.

Tabella 3

Caratteristiche cliniche dei pazienti trattati con PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a giugno 2018

| | Prevenzione primaria | Prevenzione secondaria | Totale |
|---|----------------------|------------------------|------------|
| | 80 | 189 | 269 |
| Condizioni di rischio CV* | | | |
| Ipercolesterolemia familiare | 55 (68,8) | 89 (47,1) | 144 (53,5) |
| Diabete | 15 (18,8) | 51 (27,0) | 66 (24,5) |
| Insufficienza renale cronica | 1 (1,3) | 11 (5,8) | 12 (4,5) |
| Epatite cronica | 1 (1,3) | 3 (1,6) | 4 (1,5) |
| Pancreatite | 1 (1,3) | 1 (0,5) | 2 (0,7) |
| Almeno una delle precedenti | 62 (77,5) | 122 (64,6) | 184 (68,4) |
| Caratterizzazione della prevenzione secondaria | | | |
| <i>Anni dall'ultimo evento CV^</i> | | | |
| Media | - | 4,8 | |
| 0 | . | 30 (15,9) | |
| 1 | - | 29 (15,3) | |
| 2 | - | 22 (11,6) | |
| 3+ | - | 108 (57,1) | |
| <i>N eventi CV^</i> | | | |
| Media | - | 5,9 | |
| 1 | - | 20 (10,6) | |
| 2 | - | 29 (15,3) | |
| 3+ | - | 140 (74,1) | |
| <i>Tipologia di eventi CV^</i> | | | |
| SCA | | 93 (49,2) | |
| angina/ischemia croniche | | 157 (83,1) | |
| ictus/TIA | | 43 (22,8) | |
| arteriopatia obliterante periferica (PAD) | | 83 (43,9) | |
| CABG/PCI | | 109 (57,7) | |

* informazioni ricavate da ricoveri, esenzioni, prestazioni ambulatoriali o terapie specifiche, registrate fino alla prima prescrizione del PCSK9i (2017-2018)

^ informazioni ricavate da ricoveri, esenzioni, prestazioni ambulatoriali registrate dal 1996 fino alla prima prescrizione del PCSK9i (2017-2018)

Per quel che riguarda la persistenza, considerando che tutte le terapie ipolipemizzanti orali disponibili prima dell'arrivo dei PCSK9i andrebbero assunte in maniera cronica con somministrazione giornaliera, si è stabilito di considerare come persistenti i soggetti senza un intervallo superiore a 60 giorni tra la fine delle giornate di terapia di una dispensazione e la data della dispensazione successiva.

L'analisi ha evidenziato che il 22,7% dei pazienti trattati con PCSK9i non presentava nessuna erogazione di ipolipemizzanti a carico del SSN nei 6 mesi antecedenti la prescrizione di PCSK9i; tale quota era nettamente superiore nei soggetti in prevenzione primaria (36,3%), rispetto a quelli in prevenzione secondaria (16,9%). Questo gruppo di pazienti potrebbe includere quei pazienti che non assumevano le statine per problemi di intolleranza o, che per motivi diversi, hanno acquistato statine al di fuori del SSN. All'interno di questa quota di pazienti potrebbero rientrare anche coloro che assumevano i PCSK9i all'interno dei trial prima di ricevere la prescrizione a carico SSN.

Il 61,3% dei pazienti assumevano almeno un ipolipemizzante orale ad alta potenza (ezetimibe, rosuvastatina o atorvastatina), con percentuali più elevate nei soggetti in prevenzione secondaria (67,7%) rispetto a quelli in prevenzione primaria (46,3%). All'interno di questo gruppo di pazienti, la terapia maggiormente impiegata è stata la combinazione di ezetimibe e statine (71,5%), sia in prevenzione primaria (62,2%), sia in prevenzione secondaria (74,2%). Inoltre, il 78,2% dei pazienti in trattamento con ipolipemizzanti ad alta potenza è risultato persistente alla terapia. Di conseguenza è possibile affermare che questi soggetti, con molta probabilità, rappresentano la quota di pazienti in cui il trattamento con ipolipemizzanti ad alta potenza non ha consentito il raggiungimento del target di C-LDL.

A completare il quadro della precedente terapia ipolipemizzante, il 16,0% degli utilizzatori di PCSK9i (il 17,5% dei pazienti in prevenzione primaria e il 15,3% di quelli in prevenzione secondaria) erano in trattamento con ipolipemizzanti a bassa potenza. All'interno di questo gruppo di pazienti, il 41,9% era in terapia con statine a bassa potenza, il 30,2% con omega-3, il 14,0% con fibrati e il restante 14,0% con combinazioni di ipolipemizzanti a bassa potenza. È opportuno notare che tra i pazienti in terapia con statine a bassa potenza potrebbero rientrare anche quei soggetti in terapia con la massima dose tollerata e, pertanto, impossibilitati a intraprendere una terapia con statine ad alta potenza o ezetimibe. Infine, il 55,8% dei pazienti in trattamento con ipolipemizzanti a bassa potenza presentavano un trattamento persistente, una percentuale inferiore rispetto a quella registrata tra i pazienti in trattamento con ipolipemizzanti ad alta potenza (**Tabella 4**).

4. Le modalità di impiego dei PCSK9i

Allo scopo di descrivere le modalità di impiego dei PCSK9i è stata condotta un'analisi preliminare sulla quota di pazienti utilizzatori di questi farmaci per i quali era disponibile un periodo di osservazione di 6 mesi (sono stati esclusi i pazienti che non avevano tale periodo di osservazione, quelli trasferiti e quelli con un'ospedalizzazione superiore ai 15 giorni). Questa analisi ha riguardato 105 soggetti, 74 utilizzatori di evolocumab e 31 di alirocumab. Solo in 1 caso si è verificato il passaggio da evolocumab ad alirocumab.

Tabella 4

La terapia ipolipemizzante nei 6 mesi prima dell'inizio del PCSK9i nei pazienti trattati nella Regione Toscana da luglio 2017 a giugno 2018

| | Prevenzione primaria | Prevenzione secondaria | Totale |
|--|----------------------|------------------------|------------|
| Uso ipolipemizzanti nei 180 gg precedenti N | 80 | 189 | 269 |
| Nessun ipolipemizzante registrato | 29 (36,3) | 32 (16,9) | 61 (22,7) |
| Almeno un ipolipemizzante ad alta potenza [*] | 37 (46,3) | 128 (67,7) | 165 (61,3) |
| Solo ipolipemizzanti a bassa potenza [*] | 14 (17,5) | 29 (15,3) | 43 (16,0) |
| Dettaglio uso ipolipemizzanti ad alta potenza[*] | 37 | 128 | 165 |
| Uso persistente (No gap > 60 gg) | 25 (67,6) | 104 (81,3) | 129 (78,2) |
| Uso non persistente (Si gap >60 gg) | 12 (32,4) | 24 (18,7) | 36 (21,8) |
| <i>Tipologia ipolipemizzanti ad alta potenza</i> | | | |
| Ezetimibe + statine | 23 (62,2) | 95 (74,2) | 118 (71,5) |
| Ezetimibe in monoterapia | 7 (18,9) | 21 (16,4) | 28 (17,0) |
| Statine ad alta potenza senza ezetimibe | 7 (18,9) | 12 (9,4) | 19 (11,5) |
| Dettaglio uso ipolipemizzanti a bassa potenza[*] | 14 | 29 | 43 |
| Uso persistente (No gap > 60 gg) | 8 (57,1) | 16 (55,2) | 24 (55,8) |
| Uso non persistente (Si gap >60 gg) | 6 (42,9) | 13 (44,8) | 19 (44,2) |
| <i>Tipologia ipolipemizzanti a bassa potenza</i> | | | |
| Statine a bassa potenza in monoterapia | 6 (42,9) | 12 (41,4) | 18 (41,9) |
| Fibrati in monoterapia | 1 (7,1) | 5 (17,2) | 6 (14,0) |
| Omega 3 in monoterapia | 5 (35,7) | 8 (27,6) | 13 (30,2) |
| Ipolipemizzanti a bassa potenza in combinazione | 2 (14,3) | 4 (13,8) | 6 (14,0) |

^{*}Ipolipemizzanti ad alta potenza: atorvastatina, rosuvastatina ed ezetimibe

^{*}Ipolipemizzanti a bassa potenza: statine (ad eccezione di atorvastatina e rosuvastatina), fibrati e omega-3

La posologia dei PCSK9i prevede che il trattamento con questi farmaci sia continuativo con somministrazioni che, nella maggior parte dei casi, dovrebbero avvenire ogni 2 settimane (possibilità di 1 volta al mese per il dosaggio elevato di evolocumab); inoltre la sola scheda tecnica dell'alirocumab riporta che la dose può essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente e al livello di C-LDL che si intende raggiungere. A ciò va aggiunto che nella Regione Toscana è in corso un'analisi volta a valutare schemi di dosaggio di PCSK9i con intervalli tra le somministrazioni più ampi, con lo scopo di verificare se tali schemi possano ugualmente consentire il raggiungimento del target di C-LDL e ridurre contestualmente i costi per il SSN [4]. Di conseguenza diventa importante analizzare anche la continuità del trattamento. Da questa analisi è emerso che il 74,3% dei pazienti hanno ricevuto dispensazioni continue nei primi 6 mesi di terapia e risultano ancora in trattamento. Mentre, il 21,0% (23,0% tra quelli in trattamento con evolocumab e il 16,1% di quelli in trattamento con alirocumab) ha

ricevuto dispensazioni discontinue (con intervalli tra una prescrizione e l'altra superiori a 30 giorni). Quest'ultimo dato potrebbe, in parte, individuare la quota di soggetti che ricevono PCSK9i a dosaggi più bassi. Infine, 1 paziente in trattamento con evolocumab ha interrotto la terapia dopo la prima prescrizione e 4 pazienti (2 con evolocumab e 2 con alirocumab) hanno interrotto la terapia sebbene prima avessero ricevuto prescrizioni continuative.

Come per gli altri ipolipemizzanti, anche per i PCSK9i è di fondamentale importanza mantenere un trattamento continuativo per raggiungere il target di C-LDL. Valutando l'aderenza alla terapia con PCSK9i, in termini di proporzione di giorni coperti (*Proportion of Days Covered* -PDC) nei 6 mesi di osservazione, è emerso che il 79% dei pazienti è aderente al trattamento (PDC $\geq 75\%$) e, nello specifico, il 57,1% ha una copertura dal 75 al 99%, mentre il 21,0% una copertura del 100% e oltre. Il restante 21,0% dei pazienti, invece, è risultato non aderente (copertura $< 75\%$). La quota di mancata aderenza è stata lievemente superiore nei pazienti in prevenzione secondaria (22,6%), rispetto a quelli in prevenzione primaria (20,3%). Anche in questo caso la quota di pazienti risultati con una copertura inferiore all'atteso potrebbe dipendere dalla sperimentazione in atto sugli schemi di dosaggio.

Per completare il quadro della terapia ipolipemizzante assunta dai pazienti in terapia con PCSK9i, all'interno del sottogruppo di pazienti che hanno assunto il farmaco in maniera continuativa per i primi 6 mesi e che sono ancora in trattamento, sono stati analizzati anche gli eventuali altri ipolipemizzanti ricevuti. Quest'analisi ha rilevato che, in concomitanza al trattamento con PCSK9i, il 50,5% dei pazienti non assumeva nessun altro ipolipemizzante, mentre il 34,3% aveva assunto almeno un ipolipemizzante ad alta potenza (in 20 casi una terapia a base di ezetimibe associata a statine) e il 15,2% solo ipolipemizzanti a bassa potenza (in 11 casi una monoterapia con omega-3). Tuttavia, è importante notare che in tutti i casi analizzati il trattamento concomitante non è risultato persistente (**Tabella 5**).

Ulteriori sviluppi

Questa analisi rappresenta un primo studio sul reale impiego dei PCSK9i e risulterà interessante indagare l'impiego di questi farmaci su un periodo più lungo. Infatti, rimangono ancora aperte alcune questioni circa le corrette modalità di impiego sia dei PCSK9i sia delle altre terapie ipolipemizzanti disponibili (statine e ezetimibe). Inoltre, su un periodo più lungo sarà possibile indagare anche eventuali esiti di efficacia e sicurezza di questi farmaci, al fine di individuare la quota di pazienti considerati non rispondenti alla terapia e quindi definire meglio il posizionamento in terapia di questi farmaci, sempre nell'ottica di garantire la sostenibilità economica del SSN.

Tabella 5

Modalità di impiego dei farmaci PCSK9i nei primi 6 mesi di terapia dei pazienti trattati nella Regione Toscana da luglio 2017 a dicembre 2017

| | Inizio terapia nel 2017 | | |
|---|-------------------------|------------------|---------------|
| | Evolocumab 74 | Alirocumab 31 | Totale 105 |
| Aderenza (PDC) | | | |
| 100+ | 14 (18,9) | 9 (29,0) | 23 (21,9) |
| 75-99 | 45 (60,8) | 15 (48,4) | 60 (57,1) |
| <75 | 15 (20,3) | 7 (22,6) | 22 (21,0) |
| Switch | 1 (1,4) | | 1 (1,0) |
| Continuità d'uso | | | |
| Prescrizioni continue e proseguimento terapia | 54 (73,0) | 24 (77,4) | 78 (74,3) |
| Prescrizioni discontinue e proseguimento terapia (con gap >30 gg) | 17 (23,0) | 5 (16,1) | 22 (21,0) |
| Prescrizioni continue fino a interruzione terapia | 2 (2,7) | 2 (6,5) | 4 (3,8) |
| Interruzione terapia dopo la prima prescrizione | 1 (1,4) | | 1 (1,0) |
| Uso altri ipolipemizzanti concomitanti a PCSK9i | | | |
| Tipologia ipolipemizzanti | | | |
| Nessuna erogazione registrata | 39 (52,7) | 14 (45,2) | 53 (50,5) |
| Almeno un ipolipemizzante ad alta potenza* | 26 (35,1) | 10 (32,3) | 36 (34,3) |
| Solo ipolipemizzanti a bassa potenza^ | 9 (12,2) | 7 (22,6) | 16 (15,2) |
| Dettaglio uso ipolipemizzanti ad alta potenza* | | | |
| Uso persistente (No gap > 60 gg) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Uso non persistente (Si gap >60 gg) | 26 (100,0) | 10 (100,0) | 36 (100,0) |
| Tipologia ipolipemizzanti ad alta potenza | | | |
| Ezetimibe in monoterapia | 4 (15,4) | 4 (40,0) | 8 (22,2) |
| Ezetimibe + statine | 15 (57,7) | 5 (50,0) | 20 (55,6) |
| Statine ad alta potenza senza ezetimibe | 7 (26,9) | 1 (10,0) | 8 (22,2) |
| Dettaglio uso ipolipemizzanti a bassa potenza^ | | | |
| Uso persistente (No gap > 60 gg) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Uso non persistente (Si gap >60 gg) | 9 (100,0) | 7 (100,0) | 105 (100,0) |
| Tipologia ipolipemizzanti a bassa potenza | | | |
| Statine a bassa potenza in monoterapia | 2 (22,2) | 1 (14,3) | 3 (18,8) |
| Fibrati in monoterapia | 1 (11,1) | 1 (14,3) | 2 (12,5) |
| Omega 3 in monoterapia | 6 (66,7) | 5 (71,4) | 11 (68,8) |

*Ipolipemizzanti ad alta potenza: atorvastatina, rosuvastatina ed ezetimibe

^Ipolipemizzanti a bassa potenza: statine (ad eccezione di atorvastatina e rosuvastatina), fibrati e omega-3

RISPOSTA

Nel primo anno di disponibilità a carico SSN dei farmaci PCSK9i, nella regione Toscana risultano aver intrapreso queste terapie 273 pazienti (269 analizzabili); un numero inferiore alle stime dei pazienti considerati ad elevato rischio cardiovascolare [2]. Questa prima analisi ha evidenziato che si tratta prevalentemente di soggetti in prevenzione secondaria, di sesso maschile e con un'età media di 59 anni. La maggior parte di pazienti risultava in trattamento persistente con ezetimibe e statine ad alta potenza. Tuttavia, erano presenti anche pazienti senza alcun trattamento ipolipemizzante, probabilmente pazienti intolleranti alle statine o proveniente da trial appena conclusi, e pazienti in terapia con ipolipemizzanti a bassa potenza, probabilmente in trattamento con la massima dose tollerata di statine.

Referenze

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058
2. Maggioni AP, Calabria S, Rossi E, et al. Use of lipid lowering drugs in patients at very high risk of cardiovascular events: An analysis on nearly 3,000,000 Italian subjects of the ARNO Observatory. *Int J Cardiol*. 2017 Nov 1;246:62-67.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722.
4. Sampietro T, Bigazzi F, Sbrana F, et al. Personalized regimen for PCSK9 inhibitors: a therapeutic option which maintains efficacy and reduces costs, *Journal of Clinical Lipidology* (2018), doi: 10.1016/j.jacl.2018.06.002
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 7.

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?

SEZIONE 3

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

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) | 10 (26,3) |
| | | 45-64 | 17 (32,7) | 34 (53,1) | 15 (48,4) | 13 (44,8) | 24 (63,2) |
| 65-84 | | 7 (13,5) | 12 (18,8) | 3 (9,7) | 9 (31,0) | 3 (7,9) | |
| 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 |
| <i>Switch</i> a <i>originator</i> , n. (%) | - | - | - | 0 | 0 |
| Originator | 52 | 64 | 31 | 11 | 5 |
| <i>Switch</i> 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

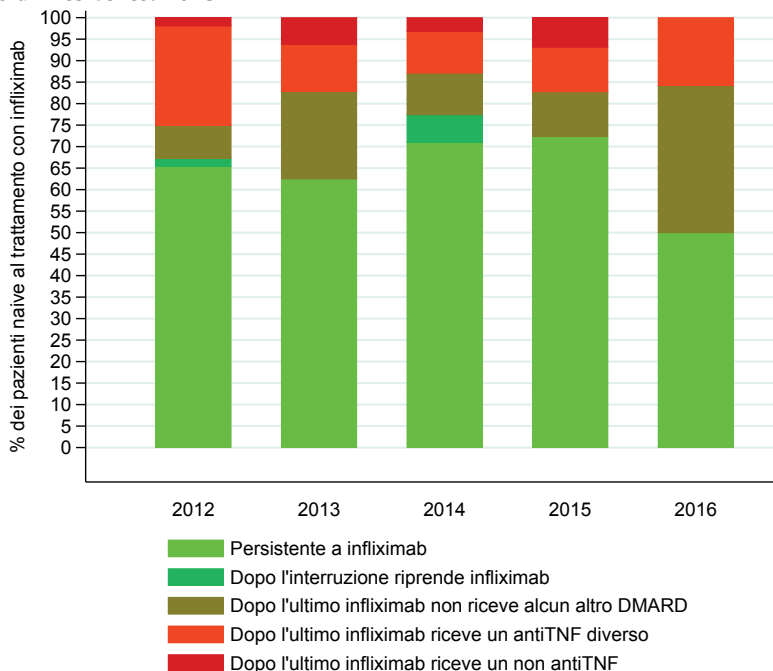


Tabella 3
Distribuzione dei pazienti con almeno una visita specialistica e distribuzione del numero medio di visite per anno - L'anno dell'intervento (2015) è stato evidenziato

| | 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

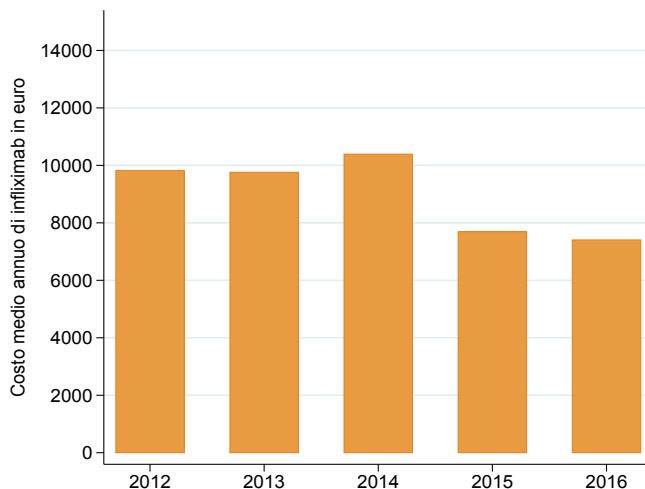
Distribuzione (n.) del numero assoluto di ospedalizzazioni e accesso al Pronto soccorso; distribuzione del numero di ricoveri e di accessi al Pronto soccorso per le cause più frequenti negli anni in studio - L'anno dell'intervento (2015) è stato evidenziato

| | 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

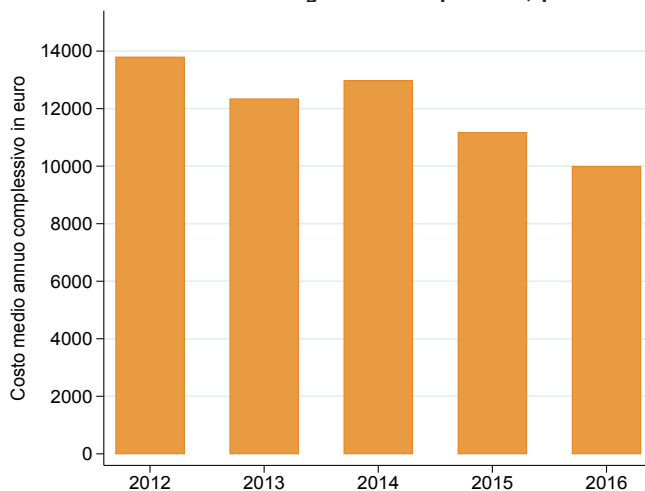
Dal punto di vista economico si osserva come l'intervento abbia prodotto una sensibile diminuzione dei costi annuali di trattamento negli anni successivi all'intervento, passando da circa 10.000 euro paziente/anno a un costo medio annuo inferiore agli 8.000 euro per paziente (**Figura 2**).

Figura 2
Costo medio annuale (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 annuale 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 | |
| F | | 150 (42,4) | 136 (40,7) | |
| Demografiche N (%) | Età media | 52,0 | 53,3 | |
| | Classe d'età | 18-44 | 103 (29,1) | 86 (25,7) |
| | | 45-64 | 181 (51,1) | 178 (53,3) |
| | | 65-84 | 70 (19,8) | 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 | 59 (16,7) | 38 (11,4) |
| | | 1 | 135 (38,1) | 39 (11,7) |
| | | 2 | 43 (12,1) | 27 (8,1) |
| | | 3 | 24 (6,8) | 110 (32,9) |
| | | 4 | 31 (8,8) | 26 (7,8) |
| 5+ | 62 (17,5) | 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

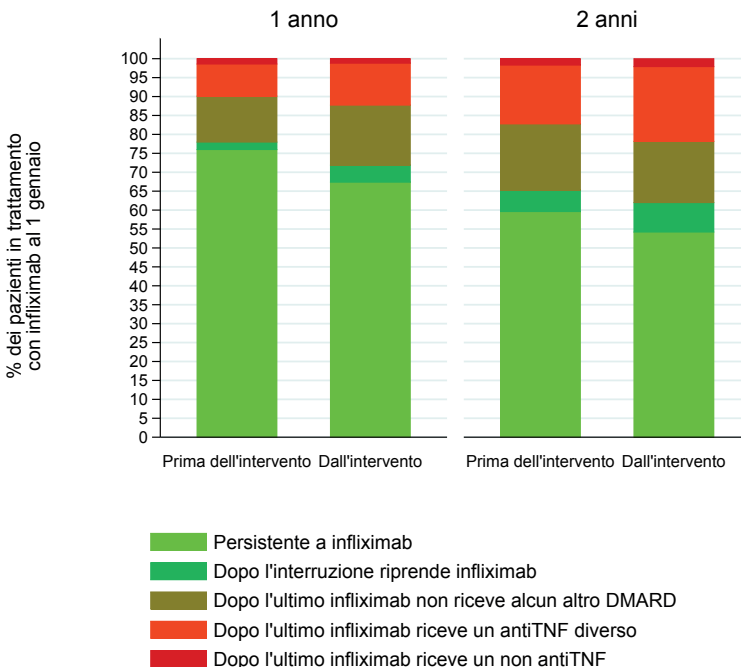
Le traiettorie di trattamento sono rappresentate in **Figura 4** e descritte numericamente in **Tabella 7**. Prima dell'intervento, il 76,0% dei pazienti sono risultati persistenti per un anno e il 2,0% hanno interrotto per poi riprendere infliximab, per un totale che si attesta al 78,0%; l'anno di intervento 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.

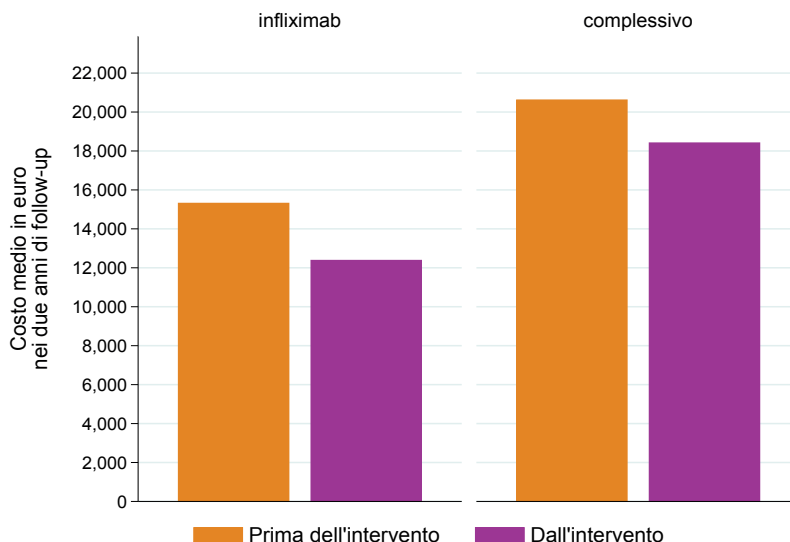
Tabella 8
Distribuzione (n.) delle cause di ospedalizzazione e di accesso in Pronto soccorso prima e dopo l'intervento

| 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 porzione 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".

La commercializzazione
dei biosimilari
ha modificato il pattern
prescrittivo dell'ormone
della crescita?

SEZIONE 4

UTILIZZO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA IN ALCUNE REGIONI ITALIANE

4. UTILIZZO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA IN ALCUNE REGIONI ITALIANE

Ylenia Ingrasciotta, Salvatore Cannavò, Gianluca Trifirò, Università di Messina

Ilaria Marciandò, Francesco Giorgianni, Valentina Ientile, AOU Policlinico "G. Martino"

Alessandro Chinellato, ULSS-9, Treviso

Daniele Ugo Tari, ASL Caserta

Rosa Gini, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Maurizio Pastorello, ASP Palermo

Salvatore Scondotto, Osservatorio epidemiologico Regione Sicilia

Pasquale Cananzi, Servizio regionale siciliano di farmacovigilanza

Giuseppe Traversa, Istituto superiore di sanità

Francesco Trotta, Agenzia italiana del farmaco

Antonio Addis, Valeria Belleudi, Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale - Regione Lazio

DOMANDA

La commercializzazione dei biosimilari ha modificato il pattern prescrittivo dell'ormone della crescita?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'aumento della spesa farmaceutica, soprattutto quella correlata ai farmaci biologici, rappresenta oggi una delle maggiori preoccupazioni del Servizio sanitario nazionale (SSN) [1]. Alla scadenza del brevetto dei farmaci biologici, i corrispondenti biosimilari possono essere immessi in commercio, dopo aver ottenuto l'approvazione da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). I biosimilari vengono definiti come farmaci biologici simili al farmaco biologico di riferimento già autorizzato, nei confronti del quale è stata dimostrata la comparabilità in termini di caratteristiche qualitative, attività biologica, efficacia e sicurezza [2]. Inoltre, i biosimilari garantiscono una riduzione del prezzo d'acquisto pari al 20-30% rispetto al prodotto di riferimento [3]. I biosimilari disponibili in Europa sono attualmente 53, il primo dei quali è stato approvato nel 2006. L'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha definito i biosimilari come valide alternative terapeutiche che andrebbero preferite ogni qualvolta rappresentino un vantaggio economico, soprattutto nei pazienti naïve (mai trattati o con una precedente esposizione al farmaco sufficientemente lontana nel tempo). D'altro canto, la scelta di un farmaco biologico rimane una decisione clinica affidata al clinico prescrittore.

La somatropina è un prodotto biologico contenente ormone della crescita ricombinante (rGH), autorizzata, negli adulti con marcata carenza di GH, come terapia sostitutiva e, nei bambini, per diverse condizioni associate a disturbi della crescita e bassa statura, come la sindrome di Turner o di Prader-Willi, insufficiente secrezione di

GH, insufficienza renale cronica (IRC) o in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA). In Italia, sono disponibili diversi dispositivi della somatropina, i quali differiscono per aspetti tecnici, quantità di rGH e costi. Dal 2006, rGH biosimilare è disponibile sul mercato europeo ed italiano, mentre nessun rGH biosimilare è stato commercializzato negli Stati Uniti (USA).

Il rapporto OsMed del 2017 mostra un aumento del consumo complessivo di rGH rispetto al 2016, soprattutto nell'uso del biosimilare (+ 101,8% per rGH biosimilare), che ha contribuito alla riduzione della spesa del -4,4%. Inoltre, tra i preparati sistemici a base di ormoni, erogati dalle strutture sanitarie pubbliche, rGH è al primo posto per costo, con una spesa pro capite di € 1,4 [4]. Tuttavia, è stata segnalata una differenza rilevante nel consumo complessivo di rGH in tutte le regioni italiane, mostrando un modello irregolare in tutto il Paese. Il "registro nazionale degli utilizzatori di rGH" è stato istituito per monitorare le prescrizioni rGH con l'obiettivo di prevenire qualsiasi rischio associato all'uso inappropriato. Inoltre, ogni anno, l'Istituto superiore di sanità pubblica un report su questi farmaci, ma la raccolta di questi dati non è omogenea in tutto il Paese ed attualmente è disponibile solo per alcune regioni. I risultati ottenuti dall'unico studio pubblicato utilizzando i dati del registro nazionale mostrano in Piemonte un tasso di prevalenza del trattamento con rGH (pazienti <18 anni) dello 0,9 per 1.000 abitanti nel 2004 [5], mentre i dati ottenuti dall'ultimo report nazionale del registro mostrano una prevalenza dell'uso di rGH di circa lo 0,2 per 1.000 abitanti nelle regioni disponibili [6]. La terapia con ormone della crescita ricombinante richiede regolari iniezioni sottocutanee ogni giorno. Inoltre, l'aderenza al trattamento raccomandato è cruciale per raggiungere i risultati e raggiungere l'altezza finale [7], ma la non-aderenza è un problema comune in pratica clinica, specialmente nei pazienti pediatrici (circa metà dei bambini non è completamente aderente al trattamento) [7]. Inoltre, anche se la terapia con rGH non è sempre indicata dopo il raggiungimento dell'altezza finale, diversi studi hanno mostrato gli effetti negativi su ossa e massa muscolare dell'interruzione con rGH durante l'età di transizione [8] in caso di grave insufficienza di GH. In letteratura non sono disponibili studi di popolazione che abbiano valutato il pattern prescrittivo di rGH in diverse regioni Italiane dove diversi interventi di politica sanitaria hanno promosso l'uso dei biosimilari.

Dal momento che, in Italia, l'rGH è al primo posto per la spesa farmaceutica riguardante i preparati ormonali, le banche dati amministrative possono rappresentare uno strumento valido per monitorare in modo continuo e rapido l'uso di questo farmaco in pratica clinica e per supportare i decision maker nell'adozione di un monitoraggio post-marketing efficace per garantire un maggiore risparmio economico piuttosto che promuovere solo l'utilizzo della somatropina a più basso costo.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per valutare come l'rGH è stato impiegato in pratica clinica, sono stati usati i dati provenienti dalle banche dati amministrative di tre Regioni italiane (Lazio, Toscana e Umbria) e di tre Aziende sanitarie locali (Caserta, Palermo e Treviso) negli anni 2009-2014 (i dati della Regione Umbria erano disponibili per gli anni 2011-2014), coprendo più di 14 milioni di assistiti (circa il 25% dell'intera popolazione italiana). Tali banche dati contengono le informazioni, relative ai pazienti residenti nell'area di pertinenza, riguardanti le dispensazioni di farmaci rimborsati dall'SSN, le schede di dimissione ospedaliera, il registro delle esenzioni per patologia, le diagnosi di dimissione dal Pronto soccorso. In Italia, la prescrizione di rGH è associata ad un piano terapeutico che viene compilato dallo specialista, riportando il nome commerciale, il regime posologico, il numero di confezioni da dispensare e l'indicazione d'uso esatta. Nei centri di Caserta e Treviso ed in Regione Lazio, i piani terapeutici sono disponibili in formato elettronico. È stato condotto uno studio di popolazione, retrospettivo, di farmaco-utilizzazione. Sono stati identificati tutti i soggetti con almeno una dispensazione di rGH in studio, sia prodotto di riferimento che biosimilare, negli anni in studio e sono stati individuati gli utilizzatori incidenti (almeno 1 anno di wash-out). È stata calcolata la prevalenza d'uso (per 1.000 abitanti) aggiustata per età e la proporzione di utilizzatori di rGH biosimilare sul totale degli utilizzatori di rGH. È stata, inoltre, calcolata la persistenza al trattamento con rGH, stratificando per sesso e classi di età (≤ 11 ; 12-17; 18-25; > 25 anni) e specialità medicinale. Gli utilizzatori incidenti di rGH erano considerati *discontinuers* se avevano almeno 60 giorni di gap tra due trattamenti consecutivi di rGH. I sei centri sono stati anonimizzati in tutte le analisi.

A partire da una popolazione complessiva di più di 14 milioni di assistiti nei centri coinvolti, sono stati individuati 6.785 pazienti (0,4%) che avevano ricevuto almeno una dispensazione dei farmaci in studio negli anni 2009-2014. Di questi, 4.493 (96,2%) erano utilizzatori incidenti. Si trattava principalmente di utilizzatori maschi (rapporto maschi/femmine=1,3). La maggior parte degli utilizzatori di rGH aveva età inferiore a 11 anni (maschi=1.076; 42,2%). Gli utilizzatori incidenti avevano un'età media di 12 anni. Tra le comorbidità considerate, il 13,9% degli utilizzatori naïve rGH era affetto da ipertensione, seguita dal 13,3% e 7,3% dei pazienti affetti da disturbi della tiroide e diabete, rispettivamente.

La prevalenza d'uso di rGH era eterogenea tra i centri, con una prevalenza due volte maggiore nel centro n. 2 rispetto ai centri n. 4 e n. 1 (**Figura 1**). In generale, questa è lievemente aumentata durante i primi due anni di osservazione (da 0,2 per 1.000 abitanti nel 2009 a 0,3 per 1.000 abitanti nel 2010), rimanendo stabile negli anni successivi. Complessivamente, la proporzione di utilizzatori di rGH biosimilare è risultata bassa, aumentando dal 6,6% nel 2009 al 7,8% nel 2014 (**Figura 2**). In particolare, è

stato osservato un trend in crescita negli anni nei centri n. 5 (5,0 vs 7,5%), n. 4 (4,7 vs 11,6%), e maggiormente nel centro n. 3 (5,2 vs 16,9%); al contrario, un trend decrescente nel tempo è stato osservato nei centri n. 1 (11,6 vs 2,1%) e n. 6 (7,7 vs 1,9%).

Figura 1
Prevalenza d'uso età-aggiustata di rGH per 1.000 abitanti, stratificata per anno di calendario e centro

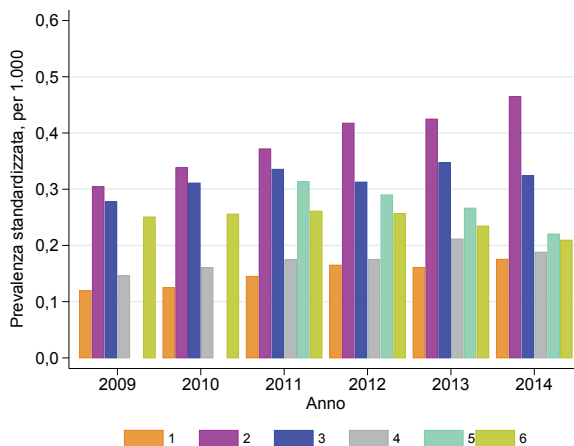


Figura 2
Proporzione (%) di utilizzatori di rGH biosimilare sul totale degli utilizzatori di rGH, stratificata per anno di calendario e centro

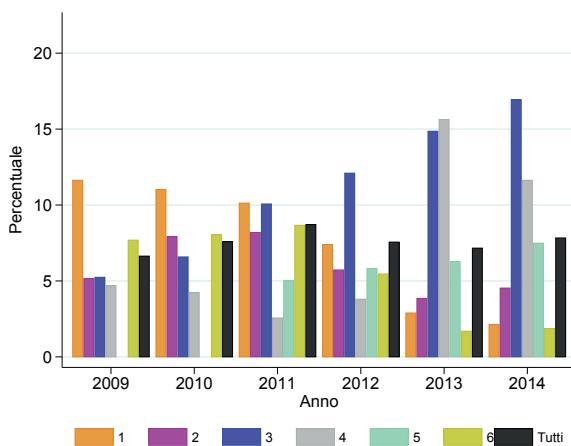
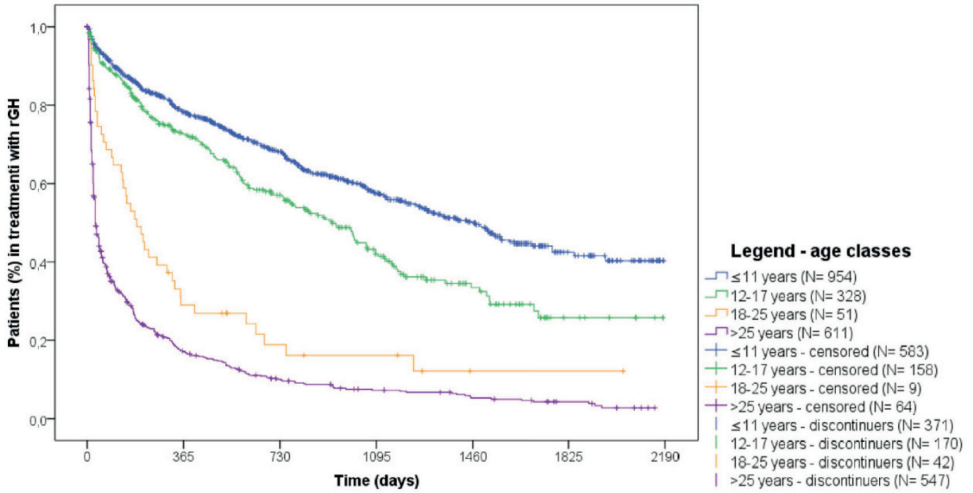
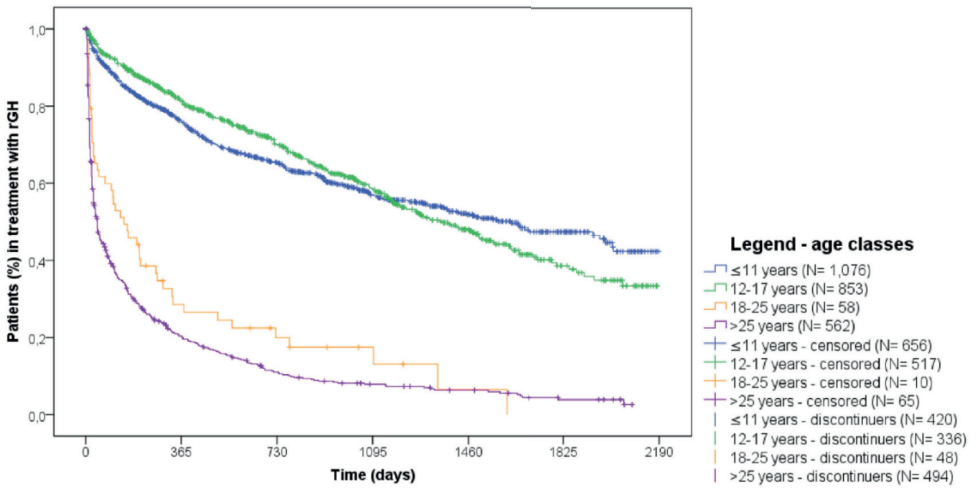


Figura 3
Persistenza al trattamento con rGH tra gli utilizzatori incidenti di rGH, stratificata per sesso e fasce di età

a) Femmine

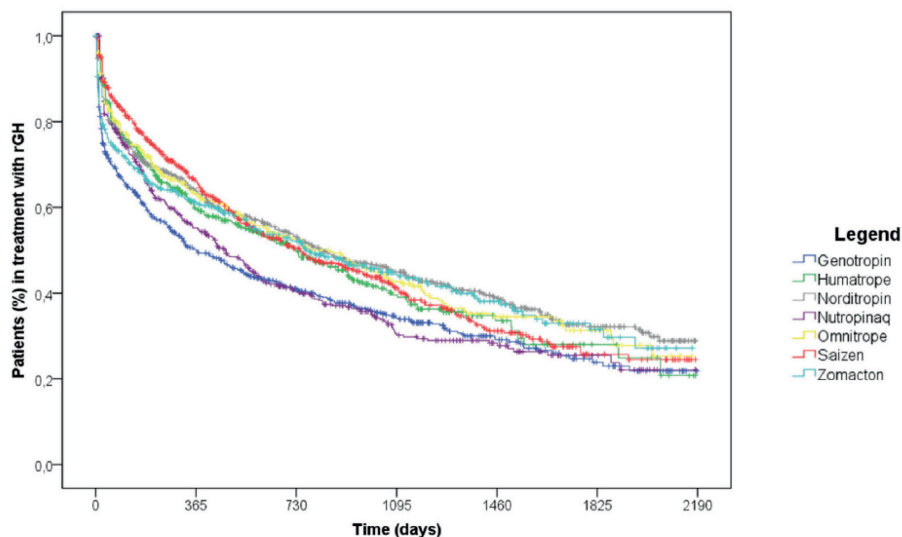


b) Maschi



L'interruzione del trattamento con rGH si verificava nel 54% del totale degli utilizzatori incidenti. Tra i *discontinuers*, gli utilizzatori intermittenti (pazienti che iniziavano nuovamente il trattamento con rGH dopo almeno 60 giorni di interruzione) erano il 39,3%. In media, questi hanno ricominciato il trattamento con rGH 5 mesi dopo la data di sospensione del farmaco. Del restante 60,7% di *discontinuers*, al 3,7 ed all'11,7% è stato diagnosticato un tumore e diabete mellito, mentre il 9,7% è stato ricoverato in ospedale principalmente a causa di insufficienza respiratoria o di eventi cardiovascolari o cerebrovascolari. Stratificando per sesso e classi di età, in entrambi i sessi, gli utilizzatori naïve >25 anni hanno interrotto il trattamento con rGH più frequentemente [maschi: N = 494 su 562 (87,9%); femmine: N = 547 su 611 (89,5%)] e prima rispetto ad altre classi di età (tempo mediano alla sospensione: maschi = 1,5 mesi, femmine = 1 mese). Le donne di età compresa tra i 12 ed i 17 anni hanno interrotto il trattamento più frequentemente e prima [N=170 su 328 totali (51,8%), tempo mediano di interruzione = 30,9 mesi] rispetto ai maschi della stessa classe di età [N = 336 su 853 totali (48,4%), tempo mediano all'interruzione = 45,3 mesi] (**Figura 3**). I risultati, inoltre, mostrano differenze statisticamente significative (p-value <0,05) nella persistenza al trattamento tra le varie specialità medicinali (**Figura 4**), ma non sono state osservate differenze statisticamente significative (p-value >0,05) nella persistenza al trattamento con rGH biosimilare (Omnitrope®) rispetto alle altre specialità medicinali (es. Humatrope®, Norditropin®, Saizen®, Zomacton®).

Figura 4
Persistenza al trattamento con rGH tra gli utilizzatori incidenti di rGH, stratificata per specialità medicinale



RISPOSTA

Il presente studio ha evidenziato che, negli anni 2009-2014, è stata osservata una notevole eterogeneità geografica nella prevalenza d'uso dell'ormone della crescita. Inoltre, negli anni, l'uptake del biosimilare di rGH è risultato basso ed eterogeneo tra i sei centri. Tale variabilità geografica è probabilmente legata ai diversi interventi di politica sanitaria adottati a livello loco-regionale, atti a promuovere l'uso dei biosimilari. Tuttavia, in generale, l'interruzione della terapia con ormone della crescita è risultato essere un fenomeno abbastanza frequente, soprattutto tra i pazienti di età >25 anni, ma non sono state osservate differenze statisticamente significative nella persistenza al trattamento con rGH biosimilare rispetto all'*originator*.

Referenze

1. Blackstone EA, Fuhr JP. The economics of biosimilars. *AmHealth Drug Benefits*. 2013; 6 (8): 469–78.
2. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
3. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, et al. Biosimilar drugs: concerns and opportunities. *BioDrugs*. 2007; 21: 351–6.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Report Nazionale sul consumo dei farmaci in Italia. (2017). Disponibile online: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2017_AIFA.pdf.
5. Migliaretti G, Aimaretti G, Borraccino A, Bellone J, Vannelli S, Angeli A, et al. Incidence and prevalence rate estimation of GH treatment exposure in Piedmont pediatric population in the years 2002-2004: data from the GH Registry. *J Endocrinol Invest* (2006) 29:438–42. doi:10.1007/BF03344127.
6. Pricci F, Agazio E, Villa M. Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita. Rapporti ISTISAN 15/31. Istituto Superiore di Sanità (2014). Disponibile online: http://www.iss.it/binary/publ/cont/15_31_web.pdf.
7. Kappelgaard AM, Laursen T. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res* (2011) 21:305–13. doi:10.1016/j.ghir.2011.09.004.
8. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Longitudinal changes of lumbar bone mineral density (BMD) in patients with GH deficiency after discontinuation of treatment at final height; timing and peak values for lumbar BMD. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2004) 60:175–84. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01949.x.

Quali sono i rischi associati ad un cambio di terapia tra le diverse epoetine disponibili (originatori e biosimilari) in pazienti già in trattamento per anemia da malattia renale cronica?

SEZIONE 5

CONSEGUENZE CLINICHE DELLO *SWITCH* NEGLI UTILIZZATORI DI EPOETINA ALFA IN ALCUNE REGIONI ITALIANE

5. CONSEGUENZE CLINICHE DELLO SWITCH NEGLI UTILIZZATORI DI EPOETINA ALFA IN ALCUNE REGIONI ITALIANE

Valeria Belleudi[§], Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma1, SSR Lazio

Francesco Trotta[§], Agenzia italiana del farmaco

Antonio Addis, Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma1, SSR Lazio

Ylenia Ingrasciotta, Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università di Messina

Rosa Gini, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Marina Davoli, Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma1, SSR Lazio

Gianluca Trifirò, Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università di Messina

a nome del gruppo ItaBioNet[°]

[°]ItaBioNet (Italian Biosimilar Network)

Gianluca Trifirò, Achille P. Caputi, Ylenia Ingrasciotta, Francesco Giorgianni, Ilenia Marciànò, Valentina Ientile, Alessandro Chinellato, Jenny Bolcato, Roberta Pirolò, Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Armando A. Genazzani, Michele Tari, Maurizio Pastorello, Ilenia Uomo, Salvatore Scodotto, Sebastiano W. Pollina Addario, Pasquale Cananzi, Roberto Da Cas, Giuseppe Traversa, Mariangela Rossi, Marina Davoli, Francesco Trotta, Valeria Belleudi, Antonio Addis.

DOMANDA

Quali sono i rischi associati ad un cambio di terapia tra le diverse epoetine disponibili (originatori e biosimilari) in pazienti già in trattamento per anemia da malattia renale cronica?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Gli agenti stimolanti eritropoietici (ESA) svolgono un ruolo importante nella gestione dell'anemia in diversi ambiti terapeutici. In particolare, i benefici di questi farmaci per il trattamento dell'anemia indotta dalla chemioterapia o associata a malattie renali croniche (CKD) sono ben documentati [1-6].

Dal 2007 in Europa è disponibile la versione biosimilare dell'epoetina alfa, previa l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) sulla base dell'assenza di differenze clinicamente significative in termini di sicurezza, efficacia e immunogenicità rispetto al prodotto di riferimento [7].

L'accettazione dei biosimilari nella comunità medica continua ad essere limitata in alcuni paesi e aree terapeutiche nonostante rappresentino una grande opportunità per la sostenibilità del Servizio sanitario nazionale (SSN) [8-14].

Il consumo biosimilare in Italia nel 2017 ha rappresentato il 51% dell'intera classe dell'ESA [15] fortemente influenzata dall'attuazione di diverse politiche sanitarie regionali [16]. Recenti studi osservazionali hanno documentato che lo *switching* (transizione) tra le diverse classi di ESA raggiunge quasi il 20% durante il primo anno di trattamento, anche se avviene principalmente verso gli originatori piuttosto che verso i biosimilari [16-18].

Una recente revisione sistematica basata su dati di studi clinici randomizzati (RCT) che valutavano lo *switching* tra le diverse categorie di ESA ha mostrato un'equivalenza terapeutica complessiva in coloro che passano a qualsiasi ESA [19]. Inoltre, i sistemi di segnalazione spontanea e gli RCT post-marketing non hanno rilevato alcun segnale di sicurezza del farmaco relativo allo *switching* tra un'epoetina ad un'altra [20].

Diversi studi osservazionali hanno dimostrato la comparabilità del profilo di rischio/beneficio nei pazienti con CKD che iniziano un primo trattamento con biosimilari verso quelli che iniziano con ESA *originator* [21-25], mentre l'effetto dello *switching* tra diversi ESA in pazienti già in trattamento su specifici esiti clinici non è stato ancora pienamente indagato. [26].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per valutare i rischi associati allo *switching* tra diversi ESA nei pazienti con CKD già in trattamento con epoetina alfa sono stati usati i dati provenienti dalle banche dati amministrative di due Regioni (Lazio e Toscana) e di due Aziende sanitarie locali (Caserta e Palermo) negli anni 2009-2015. Tali banche dati contengono, per i pazienti residenti nelle aree di pertinenza, le informazioni riguardanti le dispensazioni di farmaci rimborsate dall'SSN, le schede di dimissione ospedaliera, il registro delle esenzioni per patologia e le diagnosi associate all'accesso al Pronto soccorso.

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo. Sono stati individuati tutti i pazienti con CKD e utilizzatori incidenti di epoetina alfa, biosimilare o originatore, negli anni 2009-2015, con almeno un'altra prescrizione nei 4 mesi successivi la prima.

Per ogni gruppo di iniziatori di epoetina alfa sulla base delle prescrizioni di ESA identificate nei 2 anni successivi l'inizio della terapia, i pazienti sono stati classificati in: *switchers* e *non-switchers*. In particolare, lo *switch* da epoetina alfa è stato definito come qualsiasi transizione ad un'altra categoria ESA; mentre la coorte di *non-switchers* era composta da soggetti con almeno due prescrizioni consecutive e senza alcuna transizione ESA.

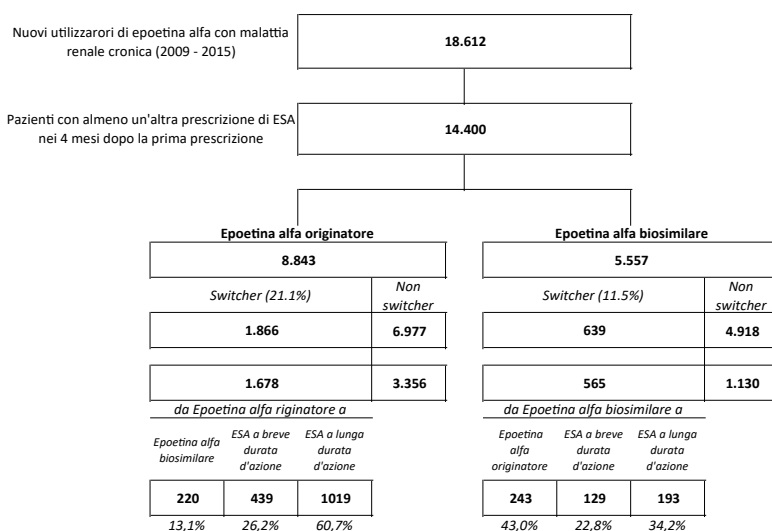
Le caratteristiche demografiche e cliniche (fattori legati all'anemia, gravità, comorbidità e comediazioni) dei pazienti sono state ricercate retrospettivamente nelle banche dati amministrative partendo dalla prima prescrizione di epoetina alfa.

All'interno di ogni gruppo di utilizzatori di epoetina alfa (iniziatori di originatore o biosimilare), ogni *switcher* è stato appaiato con 2 *non-switchers* sulla base dell'area geografica, del propensity score e della durata del trattamento con epoetina alfa (± 60 giorni); quest'ultima è stata calcolata considerando la distanza tra la data di inizio trattamento e la data di *switching* (data indice).

Durante il periodo di studio sono stati identificati 18.612 pazienti con CKD nuovi utilizzatori di epoetina alfa con almeno un anno di storia di assistenza sanitaria (Figura 1). Il 22,6% di essi presentava un uso sporadico di epoetina, cioè un'unica erogazione ESA nei successivi 4 mesi, e sono quindi stati esclusi dallo studio.

Considerando la popolazione complessiva dello studio (N=14.400), 8.843 (61,4%) soggetti hanno iniziato la terapia con l'originatore di epoetina alfa, mentre 5.557 (38,6%) hanno ricevuto il biosimilare. Nei due gruppi di iniziatori di epoetina alfa, la percentuale di *switch* entro i 2 anni dalla prima prescrizione era del 21,1% per il gruppo che iniziava con l'originatore e dell'11,5% nel gruppo che iniziava con biosimilare. Dopo l'appaiamento, il 10,5% degli *switchers* è stato escluso. Nel gruppo dei pazienti che iniziavano il trattamento con originatori di epoetina alfa, il tipo di *switch* più frequente si è verificato verso le epoetine ad azione prolungata (60,7%), mentre solo il 13,1% dei pazienti ha sperimentato uno *switch* verso biosimilare; nel gruppo dei pazienti che iniziavano il trattamento con epoetina alfa biosimilare, invece, lo *switch* più frequente si è verificato verso gli originatori (43,0%).

Figura 1
Selezione dei pazienti nello studio e traiettorie di trattamento in 12 mesi



I pazienti così selezionati sono stati seguiti a partire dalla data indice fino al primo dei seguenti eventi: interruzione del trattamento (definita utilizzando una tolleranza di 120 dall'ultima erogazione), trasferimento, esito in studio, *switch*, 12 mesi successivi alla data indice o fine dello studio (31 dicembre 2016). In particolare, le trasfusioni di sangue e l'anemia sono state considerate come proxy di mancanza di efficacia, mentre gli eventi cardiovascolari maggiori, le discrasie o le reazioni di ipersensibilità sono state valutate come proxy di problemi di sicurezza.

Per valutare la sicurezza dello *switch* da epoetina alfa (originatore o biosimilare), sono stati stimati attraverso modelli di Cox gli hazard ratio e i relativi intervalli di confidenza. Per valutare la consistenza dei risultati sono state implementate diverse analisi di sensibilità e di sottogruppo.

Esiti legati alla mancanza di efficacia e di sicurezza si sono verificati rispettivamente nel 9,2% e nel 5,2% dei pazienti che avevano iniziato il trattamento per l'anemia con l'originatore di epoetina alfa, mentre nel gruppo che aveva iniziato con il biosimilare queste percentuali erano del 7,5% e del 5,5%.

Nel gruppo di iniziatori con originatore di epoetina alfa (Figura 4A), non è stata trovata alcuna differenza sul rischio di mancanza di efficacia tra *switchers* e *non-switchers* (HR=1,07, 0,85-1,34). Questo risultato era coerente anche considerando i diversi tipi di *switching*. In particolare, nel sottogruppo di pazienti con *switch* da originatore di epoetina alfa a biosimilare, il rischio era di 1,08 (95% CI:0,55-2,13). I risultati sono rimasti invariati nelle analisi di sensibilità, cioè utilizzando una definizione di appaiamento più conservativa (analisi di sottogruppo 1: HR=1,05, 0,84-1,33), limitando il periodo di identificazione dello *switch* a 180 giorni (analisi di sottogruppo 2: HR=1,07, 0,81-1,41) o considerando diverse definizioni di follow-up (1 anno fisso: HR=1,07, 0,84-1,35; 90 giorni: HR=0,97, 0,71-1,33; 180 giorni: HR=1,17, 0,92-1,50).

Nel gruppo degli iniziatori biosimilari (**Tabella 1A**), è stato osservato un leggero aumento del rischio, non statisticamente significativo, in termini di mancanza di efficacia per gli *switchers* rispetto ai *non-switchers* (HR=1,35, 0,88-2,07). Risultati simili sono stati confermati nelle analisi di sensibilità e di sottogruppo (**Tabella 1B**).

Per quanto riguarda il rischio associato agli esiti di sicurezza, è stato osservato un leggero effetto protettivo e non statisticamente significativo per i pazienti che effettuano uno *switch* sia nel gruppo che iniziava il trattamento per anemia con epoetina alfa originatore (HR=0,79, 0,58-1,08) che in quello che iniziava con biosimilare (HR=0,65, 0,38-1,11) (**Tabelle 1C-D**). Le stime degli HRs erano più vicine a 1 nel sottogruppo che effettuava un cambio di terapia da originatore a biosimilare (HR=1,18, 0,47-2,96) e da biosimilare a originatore (HR=0,98, 0,45-2,14). Anche in questo caso i risultati sono rimasti stabili nelle analisi di sottogruppo e nelle analisi di sensibilità.

Tabelle 1 A-D

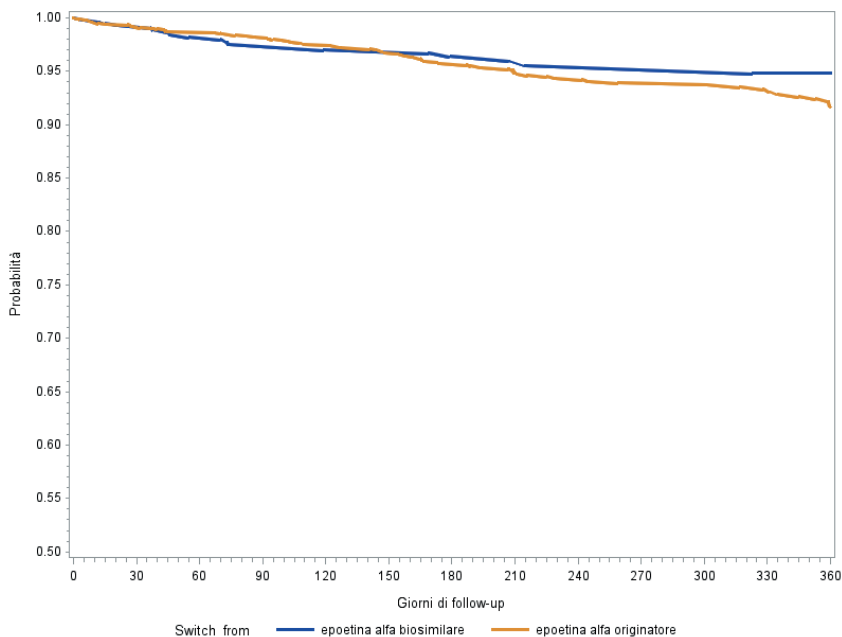
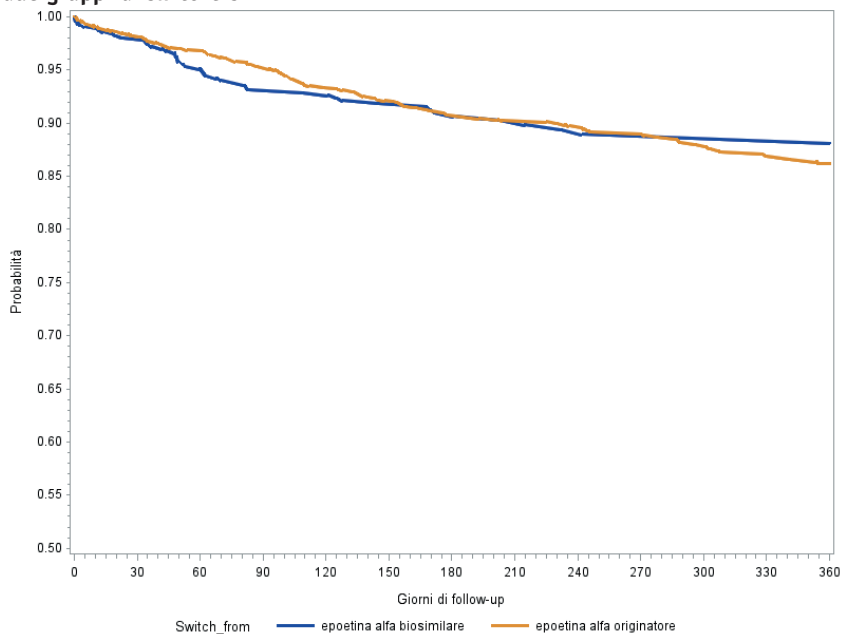
Rischio di insorgenza di esiti di mancata efficacia e sicurezza nei pazienti che cambiano terapia (Switcher) rispetto a coloro che rimangono in terapia con epoetina alfa (Non-Switcher). Analisi separate per originatore e biosimilare

| Epoetina alpha originatore | Mancata efficacia (A) | | Sicurezza (C) | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------|---------------|-------|
| | HR | IC95% | HR | IC95% |
| <i>Non-switcher</i> | 1,00 | - | 1,00 | - |
| <i>Switcher</i> verso qualsiasi ESA | 1,07 | 0,85 | 0,79 | 0,58 |
| verso Epoetina alfa biosimilare | 1,08 | 0,55 | 1,18 | 0,47 |
| verso ESA a corta durata d'azione | 1,11 | 0,83 | 0,98 | 0,67 |
| verso ESA a lunga durata d'azione | 0,95 | 0,59 | 0,83 | 0,65 |
| Analisi di sottogruppo 1 | 1,05 | 0,84 | 0,79 | 0,58 |
| Analisi di sottogruppo 2 | 1,07 | 0,81 | 0,81 | 0,57 |
| Follow up fisso a 1 anno | 1,07 | 0,84 | 0,82 | 0,60 |
| Follow up variabile a 90 giorni | 0,97 | 0,71 | 0,87 | 0,66 |
| Follow up variabile a 180 giorni | 1,17 | 0,92 | 0,83 | 0,59 |
| | | | | 1,16 |
| Epoetina alpha biosimilare | Mancata efficacia (B) | | Sicurezza (D) | |
| HR | IC95% | HR | IC95% | |
| <i>Non-switcher</i> | 1,00 | - | 1,00 | - |
| <i>Switcher</i> verso qualsiasi ESA | 1,35 | 0,88 | 0,65 | 0,38 |
| verso Epoetina alfa originatore | 1,78 | 0,72 | 0,98 | 0,45 |
| verso ESA a corta durata d'azione | 0,72 | 0,34 | 0,52 | 0,30 |
| verso ESA a lunga durata d'azione | 1,86 | 0,80 | 0,61 | 0,19 |
| Analisi di sottogruppo 1 | 1,32 | 0,86 | 0,65 | 0,38 |
| Analisi di sottogruppo 2 | 1,35 | 0,85 | 0,79 | 0,40 |
| Follow up fisso a 1 anno | 1,40 | 0,87 | 0,66 | 0,36 |
| Follow up variabile a 90 giorni | 1,49 | 0,89 | 0,98 | 0,48 |
| Follow up variabile a 180 giorni | 1,38 | 0,87 | 0,83 | 0,46 |
| | | | | 1,51 |

Analisi di sottogruppo 1: appaiamenti switcher/non-switcher con distanza tra la durata del trattamento con epoetina alfa di ± 30 giorni.

Analisi di sottogruppo 2: appaiamenti switcher/non-switcher relativi a switching avvenuti nei primi 180 giorni.

Figure 2A-B
Probabilità cumulative di insorgenza di un esito di mancanza di efficacia (A) o di sicurezza (B)
er i due gruppi di switchers



Infine, è stato effettuato un confronto tra le due coorti di *switchers* (coloro che cambiano da originatore a qualsiasi altra ESA o da biosimilare a qualsiasi altra ESA) in termini di mancanza di efficacia e sicurezza. Come indicato nelle **Figure 2A-B**, le probabilità cumulative di insorgenza di un esito di mancanza di efficacia o di sicurezza risultano simili tra i due gruppi di *switchers*. Il rischio di un esito di efficacia nei pazienti che presentavano uno switch da alfa originatore rispetto ai pazienti che presentavano uno switch da biosimilare era uguale a 0.99 (95%CI 0.70-1.40) mentre il rischio associato ad un esito di sicurezza era di 0.80 (95%CI 0.47-1.37).

RISPOSTA

I pazienti affetti da CKD che hanno iniziato una terapia con epoetina alfa (originatore o biosimilare) e che nei due anni successivi sono stati indirizzati verso una qualsiasi altra ESA non hanno presentato nell'anno successivo nessun aumento nel rischio di insorgenza di esiti di perdita di efficacia o di sicurezza rispetto a chi è rimasto in trattamento con la stessa epoetina alfa assunta all'inizio della terapia. Questi risultati sono rimasti coerenti nelle diverse analisi di sottogruppo e sono stati confermati da analisi di sensibilità. Inoltre, i pazienti che hanno presentato uno *switch* dal trattamento con epoetina alfa biosimilare non hanno mostrato un diverso rischio in termini di efficacia e sicurezza rispetto ai pazienti che hanno presentato uno *switch* dal trattamento con epoetina alfa *originator*.

Referenze

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia. Milan; 2015:50p. Available from: <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/tossicitematopoietica/1,710,12>.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia WorkGroup. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2:279–335.3.
3. Sistema Nazionale Linee Guida -Istituto Superiore di Sanità, Società Italiana di Nefrologia, Ministero della Salute. Linea Guida “Identificazione, prevenzione e gestione della Malattia Renale Cronica nell'adulto”. Rome; 2012:136p. Available from: http://www.snlg-iss.it/lgn_malattia_renale4.
4. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist.* 2008; 13(Suppl 3): 33–6.
5. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL et al. American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (33):4996–5010.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines. Cancer- and chemotherapy-induced anemia (version2.2016). USA, 2015:50p. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

7. Open database. European public assessment reports. London: The European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
8. IMS Institute for Healthcare Informatics. The Impact of Biosimilar Competition in Europe. London: QuintilesIMS; Available from https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf [last accessed April 15, 2017]
9. Dylst P, Vulto A, Simoens S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study. *Pharmacoeconomics*. 2014 Jul; 32(7): 681-91.
10. Rompas, S., Goss, T., Amanuel, S., Coutinho, V., Lai, Z., Antonini, P., et al.. Demonstrating Value for Biosimilars: A Conceptual Framework. *Am Health Drug Benefits*. 2015; 8(3), 129–39.
11. Lyman GH, Zon R, Harvey RD, Schilsky RL. Rationale, Opportunities, and Reality of Biosimilar Medications. *N Engl J Med*. 2018 May; 378(21):2036-2044.
12. Trifirò G, Marciànò I, Ingrassiotta Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(3):309-315.
13. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU information guide for healthcare professionals. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf [last accessed April 15, 2017]
14. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari. Available from: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf [last accessed April 15, 2017]
15. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2018. Available from: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2017_AIFA.pdf
16. Ingrassiotta Y, Giorgianni F, Marciànò I, Bolcato J, Pirolo R, Chinellato A, et al. Comparative Effectiveness of Biosimilar, Reference Product and Other Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) Still Covered by Patent in Chronic Kidney Disease and Cancer Patients: An Italian Population-Based Study. *PLoS One*. 2016 ;11(5):e0155805.
17. Loiacono C, Sgroi C, Coppolino S, Cannata A, Ferrara R, Arcoraci V et al. How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011. *BioDrugs*. 2012;26(2):113-20.
18. D'Amore C, Da Cas R, Rossi M, Traversa G. Switching Between Epoetins: A Practice in Support of Biosimilar Use. *BioDrugs*. 2016 Feb;30(1):27-32.
19. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018 Mar;78(4):463-478.
20. Ebbers HC1, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Nov;12(11):1473-85.

21. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec; (12):CD010590
22. Amato L, Addis A, Saule R, Trotta F, Mitrova Z, Davoli M. Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2018 Jun; 31 (3): 321-332.
23. Trotta F, Belleudi V, Fusco D, Amato L, Mecozzi A, Mayer F, et al. Comparative effectiveness and safety of erythropoiesis-stimulating agents (biosimilars vs originators) in clinical practice: a population-based cohort study in Italy. *BMJ Open*. 2017 Mar; 7 (3): e011637.
24. Stoppa G, D'Amore C, Conforti A, Traversa G, Venegoni M, Tagliatela M, et al. Comparative Safety of Originator and Biosimilar Epoetin Alpha Drugs: An Observational Prospective Multicenter Study. *BioDrugs*. 2018 Aug; 32 (4): 367-375.
25. Motola D, Vaccheri A, Roncadori A, Donati M, Bonaldo G, Covezzoli A, et al. Comparative risk/benefit profile of biosimilar and originator erythropoiesis-stimulating agents (ESAs): data from an Italian observational study in nephrology. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Jun;74(6):805–10.
26. Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirolo R, Tari DU et al. How much are biosimilars used in clinical practice? A retrospective Italian population-based study of erythropoiesis-stimulating agents in the years 2009–2013. *BioDrugs*. 2015 Aug; 29 (4):275–84.

Cosa è accaduto ai neonati a rischio di infezione da virus respiratorio sinciziale a seguito della restrizione dei criteri di rimborso del palivizumab, un farmaco utilizzato per prevenire l'ospedalizzazione?

SEZIONE 6

CONSEGUENZE DELLA RESTRIZIONE DEI CRITERI DI RIMBORSO DEL PALIVIZUMAB SUI NEONATI IN LAZIO

6. CONSEGUENZE DELLA RESTRIZIONE DEI CRITERI DI RIMBORSO DEL PALIVIZUMAB SUI NEONATI IN LAZIO

Antonio Addis, Valeria Belleudi, e Marina Davoli

Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio, ASL Roma 1, Roma

Alessandro Mugelli, Alfredo Vannacci, Università di Firenze

DOMANDA

Cosa è accaduto ai neonati a rischio di infezione da virus respiratorio sinciziale a seguito della restrizione dei criteri di rimborso del palivizumab, un farmaco utilizzato per prevenire l'ospedalizzazione?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è considerato in tutto il mondo come la causa più comune di infezione delle vie respiratorie nei bambini fino al compimento del secondo anno di età e in questa popolazione provoca frequenti ospedalizzazioni [1]. Tale rischio diminuisce durante i primi 2 anni di vita, ma risulta essere maggiore a seconda del grado di prematurità e nei neonati con malattia polmonare cronica o altre malattie congenite [2]. In Italia, il VRS è associato al 31-49% di tutte le infezioni respiratorie acute [3-8].

Il palivizumab è un anticorpo monoclonale murino umanizzato ed è il principale agente farmacologico utilizzato per la prevenzione delle infezioni da VRS. In seguito allo studio Impact-VRS, il farmaco è stato approvato negli Stati Uniti e in Europa sulla base di dati che mostrano una riduzione significativa delle ospedalizzazioni per la malattia da VRS nei neonati prematuri e nei neonati con malattia polmonare cronica dopo la somministrazione intramuscolare mensile di palivizumab durante la stagione VRS [9].

A partire dalla sua introduzione nel mercato europeo il palivizumab è stato associato ad un intenso dibattito su quali siano le ideali popolazioni target per il trattamento. Tale controversia è il risultato di dati contrastanti sull'efficacia in diverse categorie di rischio ma anche del costo non trascurabile. In questo contesto, sono state pubblicate diverse raccomandazioni relative alla sua amministrazione [11,12] con indicazioni non sempre sovrapponibili.

L'indicazione terapeutica riportata nella scheda tecnica (SPC) approvata dall'Agenzia Europea dei Medicinali afferma che il palivizumab deve essere usato per la prevenzione di gravi patologie nel tratto respiratorio inferiore che richiedono il ricovero causato dal VRS in bambini ad alto rischio di malattia. Le categorie ad alto rischio vengono identificate nei bambini: (i) nati a ≤ 35 settimane di gestazione e fino a 6 mesi di età

all'inizio della stagione RSV; (ii) fino a 2 anni di età e che richiedono un trattamento per la displasia broncopolmonare nei 6 mesi precedenti; (iii) fino a 2 anni di età e con cardiopatia congenita emodinamicamente significativa.

In Italia, in seguito alla pubblicazione delle raccomandazioni riviste dell'American Academy of Pediatrics (AAP) nel 2014 [11], l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha deciso di adottare nuovi limiti per il rimborso del palivizumab da parte del Servizio sanitario nazionale (SSN). A partire da ottobre 2016, il farmaco è stato rimborsato solo per i bambini: (i) nati a ≤ 29 settimane di gestazione; (ii) fino a 2 anni di età e che richiedono un trattamento per la displasia broncopolmonare nei 6 mesi precedenti; (iii) < 1 anno di età e con cardiopatia congenita emodinamicamente significativa. Inoltre, per quanto non incluse nelle indicazioni terapeutiche ufficiali del farmaco, l'AIFA ha raccomandato il rimborso da parte dell'SSN anche per la profilassi con palivizumab per i bambini: (iv) fino all'anno di età e con gravi malformazioni congenite (ad esempio neuromuscolare, cardiaca); (v) fino a 2 anni di età nei bambini con immunodeficienze primitive o secondarie.

In pratica, le nuove limitazioni risultavano da una parte più conformi alle raccomandazioni dell'AAP-2014, limitando l'uso del medicinale rispetto a quanto previsto dalla scheda tecnica, ma dall'altra parte riconoscevano il rimborso per sottopopolazioni fragili non comprese nella stessa scheda tecnica.

Questo nuovo provvedimento ha suscitato una considerevole discussione tra il Ministero della salute, la Società italiana di neonatologia e le associazioni di pazienti, tanto da convincere l'AIFA, nell'ottobre 2017, a revocare l'ultima decisione riportando la situazione a quanto fatto in precedenza, ossia rimborsare il farmaco anche nei bambini nati in età gestazionale (GA) 30-35 settimane.

L'accordo ed il recepimento delle linee guida AAP-2014 aggiornate sono tuttora oggetto di discussione tra i vari specialisti pediatrici [13]. Tuttavia, la dichiarazione della conferenza di consenso di Pignotti e colleghi [14], che comprendevano l'opinione degli esperti e le prove disponibili, suggeriscono che la profilassi del palivizumab non è raccomandata per i bambini di età ≥ 29 settimane a meno che non vi sia co-morbilità. Le attuali linee guida italiane raccomandano la profilassi del palivizumab per i bambini di GA 29-35 settimane e un'età cronologica ≤ 6 mesi all'inizio della stagione epidemica [15]. Queste discrepanze, in base alle quali palivizumab produce un beneficio ottimale in base a diverse fonti di informazione (ad es. SPC, linee guida nazionali/internazionali), pone i prescrittori ed i pazienti in una posizione molto difficile [16]. L'esame delle conseguenze delle restrizioni dei criteri di rimborsabilità che si sono state brevemente in atto fornisce quindi un importante contributo fattuale alla controversia.

Questo studio è stato pubblicato su Archives of Disease in Childhood nel settembre 2018 [17].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo voluto accertare, utilizzando dati del mondo reale, l'impatto dell'intervento AIFA durante il 2016-2017 di restrizione dei criteri di rimborsabilità sulla profilassi con palivizumab in termini di prevalenza di ospedalizzazione e consumo di palivizumab sulla popolazione target.

Sono state definite tre stagioni VRS (dal 1° ottobre al 30 aprile): due relative a quando i bambini di GA 30-35 mesi erano inclusi nel criterio di rimborsabilità (2014-15; 2015-16: periodo pre-intervento) e una quando questi bambini erano stati esclusi (2016-17: periodo post intervento).

Per ogni stagione VRS, sono stati considerati i ricoveri per bambini fino a 2 anni di età con una diagnosi di infezione da VRS (ICD-IX-CM 079.6, 466.11; 480.1) o con una diagnosi di altra infezione da virus respiratorio (AVR) (ICD-IX-CM 466.19; 480 escluso 480.1). Sono state anche identificate le ospedalizzazioni per VRS che hanno richiesto l'ossigenoterapia o la ventilazione meccanica (ICD-IX-CM 93.90; 96.7). Negli stessi periodi sono state documentate le prescrizioni di palivizumab (ATC J06BB16) per i bambini fino a 2 anni di età.

Durante le tre stagioni di infezione da VRS, 2014-2017, sono stati registrati > 41.000 ricoveri per bambini fino a 2 anni di età. Di questi, il 12,5% (n = 5.128) è stato ospedalizzato per infezione da virus respiratorio, con 1.729 casi di VRS. La distribuzione dell'età al momento del ricovero non era significativamente diversa prima dell'intervento in studio (p = 0,2951). Dettagli si possono osservare in **Tabella 1**.

Questa significativa riduzione della prevalenza della somministrazione di palivizumab in seguito alla restrizione dei criteri di rimborsabilità nel 2016, come abbiamo visto, non si è associata ad un aumento della prevalenza di ricovero per infezione da VRS per bambini fino a 2 anni di età. Al contrario, abbiamo rilevato una riduzione della prevalenza che potrebbe essere plausibilmente spiegata con una maggiore accuratezza nella codifica da parte delle amministrazioni ospedaliere stimolata dalle nuove procedure di rimborso o anche da un aumento dell'aderenza all'utilizzo del palivizumab nei bambini con un rischio più elevato di infezione da VRS. Un'altra possibile spiegazione potrebbe essere la variazione da un anno all'altro dell'intensità delle epidemie di VRS.

Se quanto osservato nella nostra popolazione del Lazio, in termini di riduzione della prevalenza delle prescrizioni di palivizumab (-48%), venisse confermato a livello nazionale (473.438 neonati in Italia nel 2016), l'effetto della limitazione all'uso del palivizumab potrebbe essere stimato in un risparmio pari a circa 7,5 milioni di Euro in un anno.

Tabella 1
Caratteristiche delle due coorti in studio: prima e dopo l'intervento

| | Before | | After | |
|--|---------------------|------|---------------------|------|
| | 1/10/2014-30/4/2016 | | 1/10/2016-30/4/2017 | |
| Population at risk at the start of RSV season | | | | |
| Children <6 months | 47.608 | | 22.715 | |
| Gestational age at birth | n | % | n | % |
| >=37 | 43.539 | 91,5 | 20.889 | 92,0 |
| >35 & <37 | 1714 | 3,6 | 757 | 3,3 |
| >32 & <=35 | 1714 | 3,6 | 765 | 3,4 |
| >29 <=32 | 444 | 0,9 | 191 | 0,8 |
| <=29 | 197 | 0,4 | 113 | 0,5 |
| Children <24 months | 193.386 | | 91.516 | |
| Hospitalizations | | | | |
| Respiratory syncizial virus | 1.228 | | 501 | |
| Age in months | n | % | n | % |
| 0 | 242 | 19,7 | 108 | 21,6 |
| 1 | 339 | 27,6 | 126 | 25,1 |
| 2 | 220 | 17,9 | 90 | 18,0 |
| 3 | 116 | 9,4 | 53 | 10,6 |
| 4 | 63 | 5,1 | 39 | 7,8 |
| 5 | 51 | 4,2 | 20 | 4,0 |
| 6 | 40 | 3,3 | 12 | 2,4 |
| 6+ | 157 | 12,8 | 53 | 10,6 |
| Other respiratory virus | 2.280 | | 1.119 | |
| Other causes | 25.041 | | 10.994 | |

La **Figura 1** mostra l'andamento dell'infezione da VRS e Altri Virus Respiratori (AVR) secondo le tre stagioni. A seguito dell'intervento in studio, non è stato osservato un aumento del numero di ricoveri dovuti a infezioni da virus respiratorio. In particolare, le medie mensili per il numero di ospedalizzazioni per infezione da VRS per ciascuna delle tre stagioni sono state 76, 99 e 72, rispettivamente. Dopo la restrizione dei criteri di rimborso si è osservata una riduzione dei ricoveri ospedalieri per infezione da VRS del 18% (v. Tabella 1).

La **Figura 2** mostra il numero di prescrizioni di palivizumab prima e dopo la restrizione dei criteri di rimborso: è stata osservata una riduzione del numero di dosi di palivizumab rimborsate dal sistema sanitario regionale del 48% rispetto alle stagioni precedenti. Questa riduzione è stata associata a un risparmio stimato di 750.000 euro da parte del servizio sanitario.

RISPOSTA

La nostra analisi mostra che la restrizione dei criteri di rimborsabilità del palivizumab adottata nel 2016 ha comportato nel Lazio una forte riduzione delle erogazioni, che non si è associata con un aumento delle ospedalizzazioni per infezione da VRS o da AVR nei bambini fino a 2 anni di età.

Figura 1
Numero di ricoveri ospedalieri per infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) e altri virus respiratori (AVR) prima e dopo la restrizione dei criteri di rimborsabilità

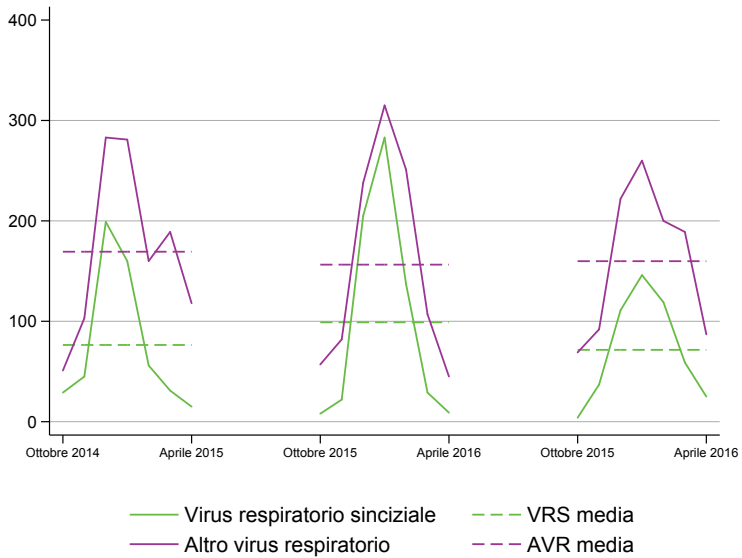
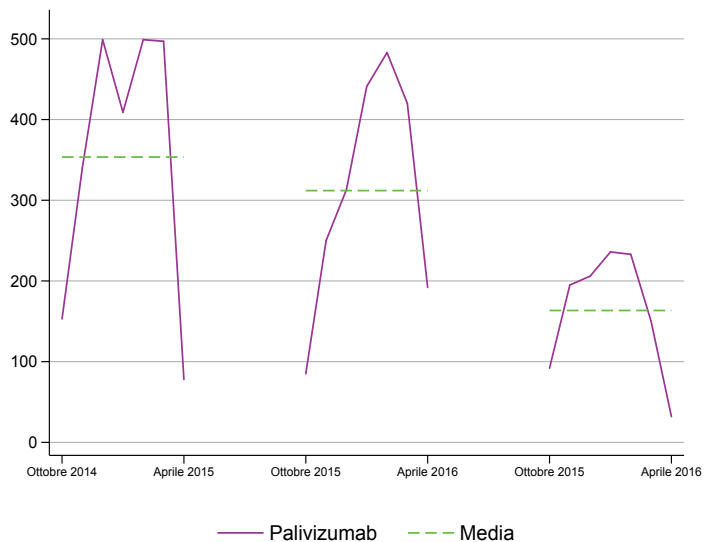


Figura 2
Numero di prescrizioni di palivizumab prima e dopo la restrizione dei criteri di rimborsabilità



Referenze

1. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther.* 2016; 5:271-98.
2. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013;132(2).
3. Frassanito A, Nicolai A, Nenna R, et al. Acute viral respiratory tract infections and wheezing at follow-up in children <3 years. *Eur Respir J.* 2015;46(Suppl 59):PA1319.
4. Ferrara M, Cangiano G, Papasso S, et al. Bronchiolitis: a 9 years epidemic seasons analysis. *Eur Respir J.* 2014;44 (Suppl 58):P1258.
5. Zuccotti G, Dilillo D, Zappa A, et al. Epidemiological and clinical features of respiratory viral infections in hospitalized children during the circulation of influenza virus A(H1N1) 2009. *Influenza Other Respir Viruses.* 2011;5:e528-34.
6. Corsello G, Di Carlo P, Salsa L, et al. Respiratory syncytial virus infection in a Sicilian pediatric population: risk factors, epidemiology, and severity. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29:205-10.
7. Medici MC, Arcangeletti MC, Rossi GA, et al. Four year incidence of respiratory syncytial virus infection in infants and young children referred to emergency departments for lower respiratory tract diseases in Italy: the "Osservatorio VRS" Study (2000-2004). *New Microbiol.* 2006; 29:35-43.
8. Lanari M, Giovannini M, Giuffr  L, et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33:458-65.
9. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013;132(2).
10. IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998; 102:531-7.
11. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014; 134 e620_e638.
12. Robinson JL, Le Saux N; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health.* 2015; 20:321-333.
13. Friedman DM, Domachowske JB, Wong PC, et al. Perceived Risk of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease and Immunoprophylaxis Use Among US Pediatric Specialists. *Clin Pediatr.* 2016; 55:724-37.
14. Pignotti MS, Carmela Leo M, Pugi A, et al. Consensus conference on the appropriateness of palivizumab prophylaxis in respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51:1088-1096.

15. Bollani L, Baraldi E, Chirico G, et al. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). *Ital J Pediatr.* 2015 15; 41:97.
16. Addis A, Marchetti F, Bonati M. Registrazione, rimborso e uso appropriato dei farmaci non sono sinonimi: il caso del palivizumab. *Medico e Bambino* 2016; 35:507-512.
17. Belleudi V, Trotta F, Pinnarelli L, Davoli M, Addis A. Neonatal outcomes following new reimbursement limitations on palivizumab in Italy. *Archives of Disease in Childhood.* 2018 Sep 14; archdischild-2018-315349.

L'efficacia dei nuovi anticoagulanti orali è maggiore, minore o comparabile a quella degli antagonisti della vitamina K in prevenzione dell'ictus ischemico, dell'infarto del miocardio e della mortalità, nei pazienti affetti da fibrillazione atriale?

Qual è il profilo di sicurezza in termini di sanguinamento per i nuovi anticoagulanti orali rispetto a quelli tradizionali nel *real world*?

Qual è il profilo di segnalazione spontanea dei nuovi anticoagulanti orali e come è cambiato nel tempo?

SEZIONE 7

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:

- EFFICACIA**
- UNO STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA SICUREZZA**
- SEGNALAZIONI SPONTANEE DI EVENTI AVVERSI**

7. NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

EFFICACIA

*Ursula Kirchmayer, Silvia Narduzzi, Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma1, SSR Lazio
Alessandra Bettiol, Alfredo Vannacci, Università di Firenze
Ersilia Lucenteforte, Marco Tuccori, Università di Pisa
Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Agenzia regionale di sanità della Toscana*

DOMANDA

L'efficacia dei nuovi anticoagulanti orali è maggiore, minore o comparabile a quella degli antagonisti della vitamina K in prevenzione dell'ictus ischemico, dell'infarto del miocardio e della mortalità, nei pazienti affetti da fibrillazione atriale?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La fibrillazione atriale è la più comune forma di aritmia cardiaca, con una prevalenza in Europa, Australia e Stati Uniti stimata tra l'1% e il 4% [1]. La fibrillazione atriale è associata ad un rischio di ictus 5 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale. Inoltre, gli ictus associati alla fibrillazione atriale tendono ad esser più frequentemente disabilitanti, recidivanti o fatali [2-4]. In questo contesto, la prevenzione degli eventi tromboembolici è uno dei pilastri del trattamento della fibrillazione atriale [5].

Per molti anni gli antagonisti della vitamina K (AVK), e in particolare il warfarin, sono stati gli unici anticoagulanti orali disponibili per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. Una meta-analisi condotta su 29 studi clinici randomizzati ha mostrato che il warfarin riduce il rischio di ictus del 64% rispetto al trattamento con placebo o al non trattamento, e in misura significativamente maggiore rispetto alla terapia con farmaci antiaggreganti piastrinici [6]. Tuttavia, la difficoltà nel mantenere il target di anticoagulazione, la necessità di un regolare monitoraggio del tempo di protrombina, e le numerose interazioni farmaco-farmaco e farmaco-cibo che possono verificarsi nel corso della terapia, possono compromettere sia la compliance che l'efficacia antitrombotica degli AVK, specialmente nei soggetti anziani [7].

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) sono farmaci entrati in commercio con il vantaggio di non necessitare di un costante monitoraggio dei parametri della coagulazione e di non presentare interazioni con altri farmaci o con alimenti, permettendo in linea teorica una più efficace profilassi antitrombotica anche in popolazioni fragili. I dati provenienti dai quattro studi clinici autorizzativi RE-LY [8], ROCKET-AF [9], ARISTOTLE [10], e ENGAGE AF-TIMI [11-12] per dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban hanno dimostrato la non inferiorità dei NAO rispetto al warfarin nella riduzione del

rischio di ictus ed embolismo sistemico. Sebbene questi trial non fossero stati disegnati per dimostrare la maggior efficacia dei NAO, una volta combinati in due meta-analisi, i dati hanno mostrato una maggior efficacia dei NAO rispetto al warfarin nel ridurre il rischio di mortalità totale e vascolare, di ictus sia ischemico che emorragico nonché di tromboembolia periferica, sia in prevenzione primaria che secondaria [13-15].

I risultati provenienti dagli studi clinici potrebbero non essere confermati da studi condotti nella reale pratica clinica, nella quale spesso i pazienti sono affetti da più patologie in contemporanea e l'aderenza al trattamento può non essere ottimale. Le evidenze ad oggi disponibili, provenienti da studi osservazionali "real-world" sul profilo di efficacia dei NAO vs AVK sono tra loro inconsistenti [16-36]. Una recente meta-analisi condotta su 28 studi osservazionali ha confermato la superiorità di dabigatran, rivaroxaban, e apixaban rispetto alla terapia con AVK nella prevenzione del rischio di emorragie intracraniche, mentre le due classi di farmaci mostravano un'efficacia comparabile in termini di riduzione del rischio di ictus ischemico, e di ictus ischemico o embolismo sistemico [37].

Alla luce di queste evidenze e della notevole differenza in termini di costi a carico del Sistema sanitario nazionale (SSN) della terapia con NAO rispetto a quella con AVK, risulta di primaria importanza rivalutare l'efficacia dei NAO rispetto agli AVK, in un contesto di reale pratica clinica.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo sintetizzato i risultati cui è giunto un recentissimo studio di efficacia comparativa condotto nel Lazio [38]. Lo studio fa parte di un progetto finanziato su bando 2014 di farmacovigilanza dell'Agenzia italiana del farmaco, di cui è capofila la Regione Lazio, ma a cui partecipa anche la Toscana.

In questo studio sono stati analizzati i database amministrativi delle prestazioni sanitarie rimborsate dall'SSN nella sola Regione Lazio. Nel periodo compreso tra il 1 Luglio 2013 e il 31 Dicembre 2015, 19.201 persone affette da fibrillazione atriale non valvolare iniziavano un trattamento con farmaci anticoagulanti orali; nessuno di questi soggetti presentava controindicazioni all'uso dei NAO. In particolare, il 58,5% dei soggetti iniziava la terapia con AVK, mentre il 41,5% iniziava la terapia con NAO.

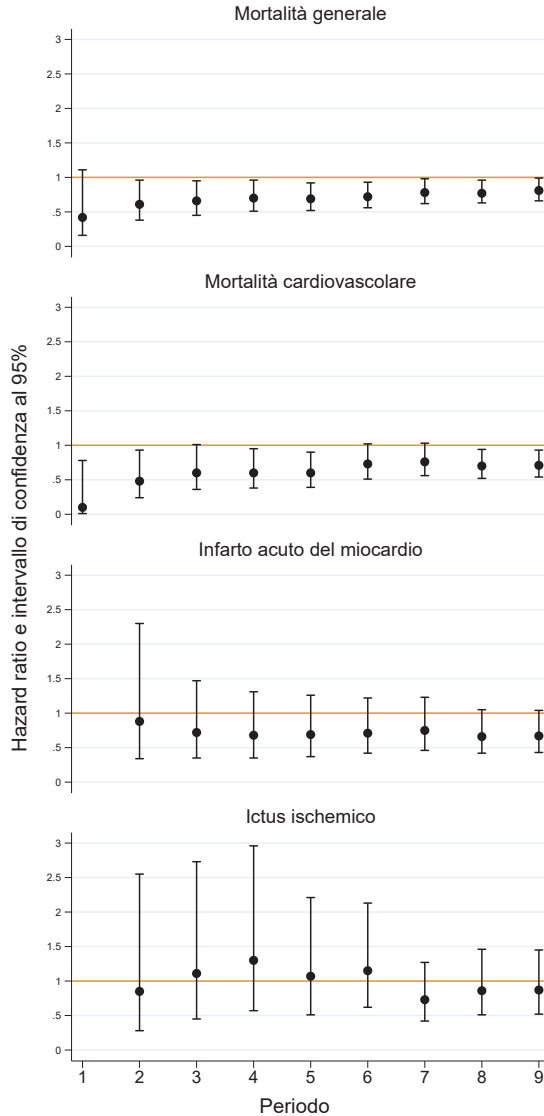
A ciascun soggetto trattato con AVK è stato appaiato un soggetto trattato con NAO, sulla base del *propensity score* calcolato per ciascun soggetto; i soggetti per i quali non era possibile effettuare questo appaiamento sono stati esclusi. In questo modo, le due coorti di pazienti - ciascuna comprendente 5.374 soggetti - risultavano bilanciate in termini di caratteristiche demografiche e comorbidità.

Al fine di comparare l'efficacia dei due diversi trattamenti, è stato stimato il rischio di mortalità totale e cardiovascolare, di infarto del miocardio, e di ictus ischemico,

nei soggetti che iniziavano una terapia con NAO rispetto a quelli che iniziavano un trattamento con AVK. I suddetti rischi sono stati stimati in 9 finestre temporali, corrispondenti ai trimestri compresi tra il 1 Luglio 2013 e il 31 Dicembre 2015.

Figura 1

Andamento della stima del rischio (hazard ratio e intervallo di confidenza al 95%) di mortalità totale e cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus ischemico, nei nuovi utilizzatori di NAO vs AVK. Immagine tratta da Mayer et al. [38]



Come riportato nella **Figura 1**, i pazienti trattati con NAO presentavano un rischio di mortalità per qualsiasi causa minore del 19% rispetto ai pazienti trattati con AVK (hazard ratio 0.81; intervallo di confidenza al 95% 0.66-0.99) e del 29% se si considera la mortalità cardiovascolare (0.71; 0.54-0.93).

Il rischio di infarto del miocardio è risultato inferiore negli utilizzatori di NAO rispetto agli utilizzatori di AVK, anche se la riduzione non era statisticamente significativa (nell'ultimo periodo di osservazione, l'hazard ratio era di 0.67).

Questo studio è stato recentemente pubblicato sulla rivista *Journal of the American Heart Association* [38].

Un'analisi preliminare dei dati toscani, limitata al rischio di mortalità, ha evidenziato stime sovrapponibili ai risultati del Lazio.

RISPOSTA

Da un recente studio osservazionale su dati italiani, nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, la terapia con NAO è risultata più efficace della terapia con AVK nel diminuire la mortalità per qualsiasi causa e la mortalità cardiovascolare. Inoltre, si è osservata una tendenza alla riduzione dell'infarto del miocardio, anche se non statisticamente significativa.

Referenze

1. Zulkify H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2018 Mar 1. doi: 10.1111/ijcp.13070.
2. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid in decision-making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;126:860–865
3. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e531S–e575S.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J.* 2011;32:1172]. *Eur Heart J.* 2010;31:2369–2429.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, T'chou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members; 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society; *Circulation.* 2014 Dec 2;130(23):2071-104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040. Epub 2014 Mar 28.

6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–867.
7. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006;37:1075–1080.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010;363:1877]. *N Engl J Med.* 2009;361:1139 – 1151.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J.* 2010;160(4):635–41.43.
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–2104.
13. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012 Aug 1;110(3):453-60.
14. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K and Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 3298–3304.
15. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P; Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.; *Int J Stroke.* 2017 Aug;12(6):589-596. doi: 10.1177/1747493017700663. Epub 2017 Mar 15.
16. Chan YH, Yen KC, See LC, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks of dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke.* 2016;47:441– 449.
17. Korenstra J, Wijtvliet EP, Veeger NJ, et al. Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in 'real-world' patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2016; 18:1319–1327.
18. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2016;115: 152–160.
19. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, et al. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non- vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched- cohort study. *Lancet Haematol.* 2015;2:e150–e159.

20. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157–164.
21. Hernandez I, Baik SH, Pinera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015;175:18–24.
22. Ho CW, Ho MH, Chan PH, et al. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage with aspirin, dabigatran, and warfarin: impact of quality of anticoagulation control. *Stroke*. 2015;46:23–30.
23. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, et al. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4.
24. Maura G, Blotiere PO, Bouillon K, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation*. 2015;132:1252–1260.
25. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;114: 1277–1289.
26. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, et al. Sex differences in dabigatran use, safety, and effectiveness in a population-based cohort of patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:593–599.
27. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost*. 2015;114:1290–1298.
28. Yap LB, Eng DT, Sivalingam L, et al. A comparison of dabigatran with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in an Asian population. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22:792–797.
29. Alonso A, Bengtson LG, MacLehose RF, et al. Intracranial hemorrhage mortality in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or warfarin. *Stroke*. 2014;45: 2286–2291.
30. Aslan O, Yaylali YT, Yildirim S, et al. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation: multicenter experience in Turkey. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22:147–152.
31. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1317–1325.
32. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med*. 2014;127:329– 336. e4.
33. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: a nationwide cohort study. *Am J Med*. 2014;127:1172–1178. e5.

34. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nation- wide cohort study. *J Am Coll Car- diol.* 2013;61:2264–2273. Sorensen R, Gislason G, Torp- Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open.* 2013;3.
35. Ho JC, Chang AM, Yan BP, et al. Dabigatran compared with warfarin for stroke prevention with atrial fibrillation: experience in Hong Kong. *Clin Cardiol.* 2012;35: E40–E45.
36. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol.* 2016;3: e12–e21.
37. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017 Sep;48(9):2494-2503. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017549. Epub 2017 Jul 17.
38. Mayer F, Kirchmayer U, Coletta P, Agabiti N, Belleudi V, Cappai G, Di Martino M, Schneeweiss S, Davoli M, Patorno E. Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists: Pilot Implementation of a Near-Real-Time Monitoring Program in Italy. *J Am Heart Assoc.* 2018 Mar 10;7(6). pii: e008034. doi: 10.1161/JAHA.117.008034.

UNO STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA SICUREZZA

Marco Tuccori, Irma Convertino, Sara Ferraro, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa
Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Agenzia regionale di sanità della Toscana
Alessandra Bettioli, Alfredo Vannacci, Università di Firenze

DOMANDA

Qual è il profilo di sicurezza in termini di sanguinamento per i nuovi anticoagulanti orali rispetto a quelli tradizionali nel *real world*?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La terapia con nuovi anticoagulanti orali (NAO) (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ha mostrato un miglior profilo di sicurezza nel trattamento della fibrillazione atriale rispetto agli anticoagulanti orali tradizionali (TAO) (warfarin e acenocumarolo), soprattutto per il minor rischio di sanguinamento. Tuttavia, per alcuni NAO è stata evidenziata in letteratura una maggiore frequenza di sanguinamenti rispetto ai TAO [1-3]. In particolare, nello studio RE-LY dabigatran è stato associato a un maggior rischio di sanguinamenti gastrointestinali, con un rischio relativo (RR) di 1,5 $p < 0,00$ [1]. Tale rischio è stato confermato dai risultati di una metanalisi di studi osservazionali su dabigatran rispetto a farfari [2]. Tuttavia, in due studi di coorte retrospettivi che hanno valutato il rischio di sanguinamento, non è stato evidenziato alcun rischio statisticamente significativo di sanguinamenti gastrointestinali associati a dabigatran rispetto a warfarin (hazard ratio aggiustato 1,21; 95% intervallo di confidenza [IC] 0,96-1,53) [3] o a NAO rispetto a TAO (hazard ratio aggiustato 1,26; 95%IC 0,69-2,30) [4].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Alla luce di dati eterogenei in letteratura, lo studio TYRION si propone di valutare il rischio di sanguinamento associato al trattamento con NAO rispetto ai TAO nel *real world*, utilizzando i dati amministrativi sanitari di 4 Regioni Italiane (Toscana, Lazio, Marche e Campania). Lo studio è stato approvato da delibera della Regione Toscana n.790 del 01-08-2016. I dati sono stati analizzati in collaborazione con l'istituto di fisiologia clinica del Consiglio nazionale delle ricerche (CNR) di Pisa (dott. Stefano Salvadori, dott.ssa Stefania Pieroni, dott. Alessandro Pecori). In questo rapporto vengono presentati i risultati dell'analisi ad interim dello studio sia in forma aggregata (di 3 delle Regioni coinvolte: Toscana, Lazio e Marche) sia della sola regione Toscana.

Lo studio TYRION è uno studio osservazionale retrospettivo di coorte storica con uno studio caso-controllo nidificato. La coorte iniziale è stata costituita da pazienti

adulti (età > 18 anni), che hanno ricevuto almeno una prescrizione di NAO o TAO nel periodo 1 luglio 2013 – 31 dicembre 2015 e che non hanno avuto una prescrizione di anticoagulanti nell'anno precedente la prima prescrizione individuata. La data di prima prescrizione di un anticoagulante successiva al 1 luglio 2013 è stata considerata la data di ingresso nella coorte. I pazienti con almeno un evento di sanguinamento, sono stati identificati come casi. I casi sono stati identificati dalle diagnosi (primarie e secondarie) riportate nelle schede di dimissione ospedaliera, nei registri delle prestazioni specialistiche e negli accessi di Pronto soccorso. La data del primo episodio di sanguinamento ha rappresentato la data indice. Per ogni caso sono stati selezionati almeno due controlli, appaiati per anno di nascita, anno di entrata nella coorte, sesso e durata del follow-up. In una analisi secondaria, i casi sono stati suddivisi in base alla localizzazione del sanguinamento, in intracranici e gastrointestinali, e ciascun caso è stato appaiato ad almeno due controlli secondo i criteri dell'analisi primaria. I pazienti sono stati classificati alla data indice in utilizzatori di NAO e di TAO. Gli utilizzatori di TAO hanno rappresentato il gruppo di riferimento. Per stimare l'associazione tra utilizzo esclusivo di NAO ed utilizzatori di NAO e TAO (pazienti che durante il follow-up hanno effettuato uno *switch* terapeutico rispetto al tipo di anticoagulante rilevato alla data indice) e sanguinamento sono stati calcolati gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% attraverso modelli di regressione logistica, condizionati per le variabili di appaiamento e aggiustati per la regione di provenienza. Nel modello è stato valutato se, in pazienti con NAO, rispetto a pazienti con TAO, ci fosse una riduzione dei rischi di eventi di sanguinamento (generale, intracranico, e gastrointestinale).

La popolazione delle 3 regioni incluse nel presente studio (Toscana, Lazio e Marche), secondo quanto rilevato dall'Istituto nazionale di statistica al 31 dicembre 2015 ammontava a 11.176.622 assistiti. La coorte è costituita da 33.314 pazienti, corrispondente allo 0,3% della popolazione totale residente.

In particolare, 17.263 pazienti erano in trattamento con NAO all'inizio dello studio e 16.051 con TAO. Dei 17.263 pazienti in trattamento con NAO, 537 sono passati a TAO nel periodo di follow-up, mentre dei 16.051 che hanno iniziato il trattamento con TAO 6.098 sono passati a NAO. Sono stati individuati 1.577 (4,73% dei pazienti nella coorte) casi di sanguinamento all'interno della coorte, di cui 222 casi (14% di tutti i sanguinamenti) di sanguinamento intracranico e 403 casi (25,5% di tutti i sanguinamenti) di sanguinamento gastrointestinale. Nella sola coorte toscana si sono registrati sanguinamenti in 673 casi (5,38% del totale), di cui 101 (15%) di natura intracranica e 157 (23,33%) di natura gastrointestinale (Figura 1). Il primo evento di sanguinamento generale è stato rilevato in media dopo 15 mesi dall'inizio del trattamento anticoagulante e dopo 16 mesi per i sanguinamenti intracranici e gastrointestinali sia nella coorte generale sia nella coorte toscana (**Tabella 1**).

Figura 1
Frequenza assoluta (n) degli eventi di sanguinamento nella coorte Toscana e nella coorte totale

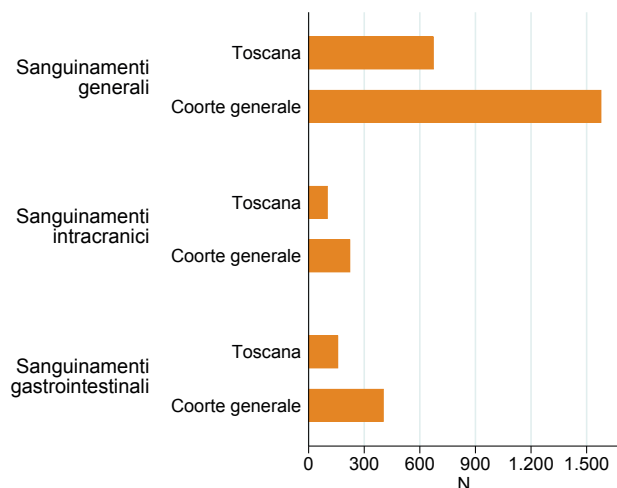


Tabella 1
Intervallo di tempo (in mesi) rilevato tra l'inizio del trattamento anticoagulante ed il primo evento di sanguinamento

| | Sanguinamenti generali | Sanguinamenti intracranici | Sanguinamenti gastrointestinali |
|----------------------|------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| COORTE TOTALE | | | |
| Media (DS) | 15,71 (±6,62) | 16,06 (±6,48) | 16,01 (±6,5) |
| NAO | | | |
| Media (DS) | 14,38 (±6,15) | 14,6 (±6,06) | 14,55 (±6,08) |
| TAO | | | |
| Media (DS) | 17,14 (±6,82) | 17,62 (±6,54) | 17,57 (±6,58) |
| TOSCANA | | | |
| Media (DS) | 15,73 (±6,76) | 16,13 (±6,60) | 16,08 (±6,63) |

DS: deviazione standard

L'intervallo di tempo in mesi trascorso tra l'inizio del trattamento anticoagulante ed il primo evento di sanguinamento rilevato è risultato simile tra la coorte totale e la sola coorte toscana.

Il rischio di sanguinamento generale è stato minore nei soggetti che utilizzavano NAO rispetto agli utilizzatori di TAO (odds ratio 0,537 in Tabella 2). Una simile associazione è stata riscontrata anche per il sanguinamento intracranico (odds ratio 0,475 in Tabella 2), mentre non sono emerse differenze statisticamente significative per il sanguinamento gastrointestinale.

Tabella 2
Rischio di sanguinamento, odds ratio (OR)

| Sanguinamenti | Casi | Controlli | OR aggiustato * (IC 95%) |
|-------------------|-------|-----------|-----------------------------|
| Generale | 1.503 | 5.557 | 0,537 (0,473-0,608) |
| Intracranico | 203 | 777 | 0,475 (0,338-0,667) |
| Gastrointestinale | 367 | 1.345 | 0,832 (0,650-1,065) |

*aggiustato per la regione

Ulteriori sviluppi

Si può ipotizzare che l'analisi conclusiva dello studio, che comprenderà i dati fino al 31 dicembre 2017 e comprendente una quarta Regione, consenta di dirimere i risultati rimasti indefiniti nella presente analisi ad interim.

RISPOSTA

Questa analisi mostra un massiccio effetto protettivo dei NAO rispetto ai TAO relativamente al sanguinamento totale e intracranico, ma non per il sanguinamento gastrointestinale.

Referenze

1. Goette A. Trends Cardiovasc Med. 2013 May; 23(4):128-34.
2. He Y, Wong IC, Li X, et al. British journal of clinical pharmacology 2016;82(1):285-300.
3. Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. BMJ (Clinical research ed) 2015; 350:h1585.
4. Mayer F, J Am Heart Assoc. 2018 Mar 10; 7(6)

SEGNALAZIONI SPONTANEE DI EVENTI AVVERSI

Marco Tuccori, Irma Convertino, Sara Ferraro, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa
Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Agenzia regionale di sanità della Toscana
Alessandra Bettioli, Alfredo Vannacci, Università di Firenze

DOMANDA

Qual è il profilo di segnalazione spontanea dei nuovi anticoagulanti orali e come è cambiato nel tempo?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il presente rapporto è redatto allo scopo di mostrare i dati di sicurezza di impiego dei NAO, valutati sulla base della segnalazione spontanea delle reazioni avverse ai farmaci, a partire dalla data di autorizzazione all'immissione in commercio fino al 31/12/2017. L'analisi ha valutato le informazioni disponibili relative ai seguenti farmaci: dabigatran (autorizzato per la prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio nel giugno 2013, GU n.127); rivaroxaban (autorizzato per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio e per il trattamento della trombosi venosa profonda nell'agosto 2013, GU n. 202); apixaban (autorizzato per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, con uno o più fattori di rischio nel dicembre 2013, GU n.297); edoxaban (autorizzato per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, con uno o più fattori di rischio nel giugno 2015, GU n.43 febbraio 2016).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Attraverso la piattaforma Vigisegn* è stato possibile estrarre i dati di segnalazione spontanea relativi ai NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) per la Regione Toscana. In particolare, l'applicativo Vigisegn è stato interrogato mediante query specifiche, permettendo l'estrapolazione del numero di eventi, corrispondenti alla codifica MedDRA livello Preferred Term (PT).

Sono state quindi raccolte, in un primo momento, tutte le ADR correlate a ogni specifico anticoagulante, con ruolo di farmaco sospetto, così da poter individuare gli eventi maggiormente segnalati. A seguito, per ogni farmaco sono state estratte esclusivamente le ADR gravi e gli eventi di morte ad esse associate.

In base a quanto riportato in letteratura [1], è stato effettuato un focus sulla distribuzione degli eventi di sanguinamento.

Fra le reazioni avverse riportate per i NAO, in relazione al tipo di sanguinamento sono stati presi in considerazione i seguenti PT.

- Sanguinamenti generali: epistassi, anemia emorragica, cistite emorragica, ematuria, emorragia, emorragia arteriosa, emorragia da ulcera, emorragia della congiuntiva, emorragia delle vie urinarie, emorragia dell'occhio, emorragia dell'orecchio, emorragia genitale, emorragia interna, emorragia muscolare, emorragia pericardica, emorragia post-procedurale, emorragia retinica, emorragia sottocutanea, emorragia vaginale, emorragia venosa, emorragia vitreale, emottisi, menometrorragia, menorragia, metroorragia, Sanguinamento di vena varicosa, shock emorragico.
- Sanguinamenti gastrointestinali: diarrea emorragica, dolore addominale superiore, ematemesi, ematochezia, ematoma intra-addominale, emorragia dalla bocca, emorragia del labbro, emorragia del tratto gastrointestinale superiore, emorragia della lingua, emorragia della parete addominale, emorragia delle emorroidi, emorragia dell'intestino tenue, emorragia di ulcera esofagea, emorragia di ulcera peptica, emorragia di varici esofagee, emorragia gastrica, emorragia gastroduodenale, emorragia gastrointestinale, emorragia intestinale, emorragia pancreatica, emorragia peritoneale, emorragia rettale, enterocolite emorragica, gastrite emorragica, melena, sangue occulto positivo, sanguinamento gengivale.
- Sanguinamenti intracranici: emorragia cerebellare, emorragia cerebrale, emorragia intracranica, emorragia subaracnoidea, emorragia subdurale, emorragia talamica, ictus emorragico.

I dati estratti sono stati correlati alla data di inserimento della segnalazione in modo da valutare l'andamento nel tempo delle reazioni avverse ai NAO.

*I dati estratti da Vigisegn potrebbero non essere esattamente allineati con altre banche dati.

ADR rilevate in Vigisegn al 31/12/2017 per la Regione Toscana

La **Tabella 1** riporta le prime 10 ADR estratte dalla piattaforma per ogni anticoagulante. I dati mostrano una prevalenza di eventi di sanguinamento riscontrata per tutti i farmaci della classe.

In particolare, considerando il dato generale, i primi tre eventi maggiormente segnalati sono epistassi, anemia ed ematuria.

Tabella 1

Prime 10 ADR rilevate in Vigisegn al 31/12/2017 per la Regione Toscana: dettaglio farmaci e dato generale

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

| DABIGATRAN (n) | RIVAROXABAN (n) | APIXABAN (n) | EDOxabAN (n) | NAO (n) |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Dolore addominale superiore (55) | Epistassi (87) | Epistassi (39) | Epistassi (6) | Epistassi (167) |
| Emorragia rettale (47) | Anemia (35) | Emorragia rettale (20) | Anemia (4) | Anemia (84) |
| Epistassi (35) | Ematuria (34) | Ematuria (19) | Emorragia rettale (4) | Ematuria (78) |
| Anemia (28) | Emorragia rettale (32) | Anemia (17) | Melena (3) | Emorragia rettale (71) |
| Dispepsia (26) | Melena (22) | Emorragia gastrointestinale (10) | Ematuria (3) | Dolore addominale superiore (55) |
| Ematuria (22) | Sanguinamento gengivale (16) | Melena (10) | Emorragia (3) | Melena (55) |
| Melena (20) | Emorragia cerebrale (16) | Emorragia cerebrale (10) | Tachicardia (2) | Emorragia cerebrale (37) |
| Emorragia gastrointestinale (14) | Astenia (11) | Perdita di coscienza (6) | Arresto cardio-respiratorio (1) | Dispepsia (26) |
| Emorragia cerebrale (11) | Cefalea (11) | Emottisi (6) | Emorragia della congiuntiva (1) | Emorragia gastrointestinale (24) |
| Ematoma (11) | Emorragia della congiuntiva (9) | Ematoma (6) | Emorroidi (1) | Ematoma (17) |
| Totale (600) | Totale (533) | Totale (322) | Totale (57) | Totale (1.512) |

ADR gravi rilevate in Vigisegn al 31/12/2017 per la regione Toscana

La **Tabella 2** riporta le prime 10 ADR gravi estratte dalla piattaforma per ogni anti-coagulante. Anche in questo caso, i dati mostrano una prevalenza di eventi di sanguinamento riscontrata per tutti i farmaci della classe. I primi tre eventi maggiormente segnalati sono anemia, emorragia rettale e melena. Fra gli eventi gravi (788), le ADR con decesso ammontano a 61, corrispondenti a 26 casi (**Tabella 3**).

Tabella 2**Prime 10 ADR gravi rilevate in Vigisegn al 31/12/2017 per la Regione Toscana: dettaglio farmaci e dato generale. [*decessi]**

| DABIGATRAN (n) | RIVAROXABAN (n) | APIXABAN (n) | EDOXABAN (n) | NAO n) |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Emorragia rettale (36; 0*) | Anemia (33; 0*) | Anemia (15; 1*) | Anemia (3; 0*) | Anemia (76; 0*) |
| Anemia (25; 1*) | Emorragia rettale (21; 0*) | Emorragia rettale (14; 0*) | Melena (2; 0*) | Emorragia rettale (71; 0*) |
| Melena (19; 1*) | Melena (20; 0*) | Emorragia cerebrale (10; 2*) | Emorragia (2; 0*) | Melena (48; 1*) |
| Emorragia gastrointestinale (13; 0*) | Emorragia cerebrale (15; 5*) | Emorragia gastrointestinale (9; 2*) | Arresto cardio-respiratorio (1; 1*) | Emorragia cerebrale (36; 11*) |
| Emorragia cerebrale (11; 4*) | Ematuria (10; 0*) | Ematuria (8; 0*) | Tachicardia (1; 0*) | Emorragia gastrointestinale (31; 2*) |
| Ematuria (8; 0*) | Epistassi (10; 0*) | Melena (7; 0*) | Emorragia della congiuntiva (1; 0*) | Ematuria (26; 0*) |
| Emorragia gastrica (6; 1*) | Emorragia gastrointestinale (8; 0*) | Epistassi (6; 0*) | Emorroidi (1; 0*) | Epistassi (16; 0*) |
| Emorragia (6; 2*) | Astenia (8; 1*) | Perdita di coscienza (5; 1*) | Ematemesi (1; 0*) | Emorragia (14; 2*) |
| Emorragia della congiuntiva (5; 0*) | Emorragia (6; 0*) | Emorragia gastrica (4; 0*) | Emorragia gastrointestinale (1; 0*) | Emorragia della congiuntiva (11; 0*) |
| Ematoma subdurale (5; 0*) | Emorragia della congiuntiva (5; 0*) | Ematemesi (4; 1*) | Emorragia intestinale (1; 0*) | Emorragia gastrica (10; 1*) |
| Totale (293; 15*) | Totale (270; 21*) | Totale (192; 20*) | Totale (33; 5*) | Totale (788; 61*) |

Tabella 3
Dettaglio dei decessi rilevati in Vigisegn al 31/12/2017 per la regione Toscana

| Anticoagulanti | Totale ADRs Decesso (n) | Totale casi Decesso (n) |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Dabigatran [marzo 2008] | 15 | 9 |
| Rivaroxaban [settembre 2008] | 21 | 6 |
| Apixaban [maggio 2011] | 20 | 7 |
| Edoxaban [giugno 2015] | 5 | 4 |
| <i>Totale</i> | <i>61</i> | <i>26</i> |

Eventi di sanguinamento rilevati in Vigisegn al 31/12/2017 per la Regione Toscana. Alcuni trial clinici mirati alla valutazione dell'utilizzo dei NAO, per la prevenzione del trombo-embolismo arterioso nella fibrillazione atriale non valvolare hanno mostrato una riduzione del tasso di mortalità per eventi avversi emorragici rispetto a Warfarin. In particolare, l'introduzione di questa categoria di farmaci dovrebbe ridurre l'incidenza di sanguinamenti in generale e in particolare di quelli intracranici nei pazienti con FA, mentre potrebbe aumentare la frequenza dei sanguinamenti gastrointestinali, probabilmente in misura diversa a seconda del farmaco utilizzato [2]. La tabella 4 riporta il numero di eventi di sanguinamento, evidenziando una minor frequenza di sanguinamenti intracranici rispetto a quelli gastrointestinali.

Tabella 4
Eventi di sanguinamento correlati ai NAO in Toscana. Fonte: Vigisegn

| | DABIGATRAN | RIVAROXABAN | APIXABAN | EDOXYBAN | TOTALE |
|--|------------|-------------|----------|----------|--------|
| Sanguinamento generale | 271 | 282 | 157 | 30 | 740 |
| Sanguinamento gastrointestinale | 173 | 108 | 58 | 11 | 350 |
| Sanguinamento intracranico | 7 | 18 | 14 | 1 | 40 |

Andamento del profilo di segnalazione spontanea dei NAO nel tempo

Nel periodo di tempo compreso negli anni 2009-2017 si registra per i NAO un aumento degli eventi segnalati, il dato potrebbe essere riconducibile ad un incremento dell'utilizzo dei farmaci stessi (**Figure 1 e 2**). Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban e Edoxaban sono stati, infatti, autorizzati all'immissione in commercio rispettivamente negli anni 2008, 2008, 2011 e 2015 e questo potrebbe causare una maggiore attenzione alla segnalazione spontanea o, più in generale, al profilo di sicurezza del farmaco.

Figura 1
Distribuzione negli anni delle reazioni avverse correlate ai NAO - Dato generale

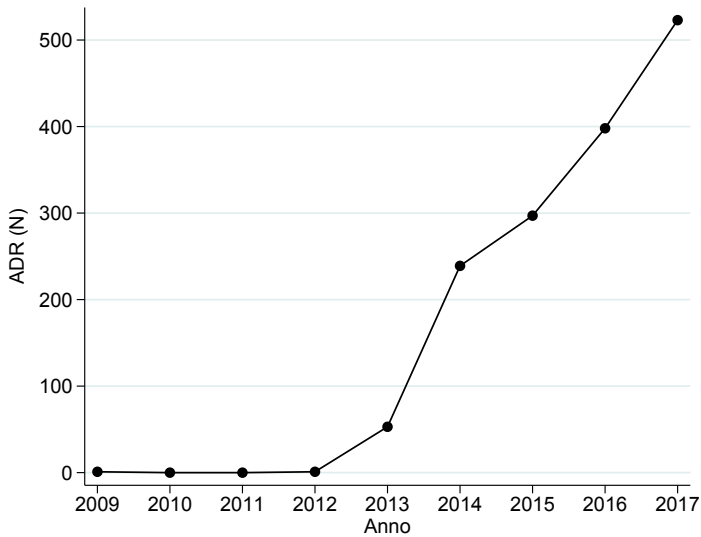
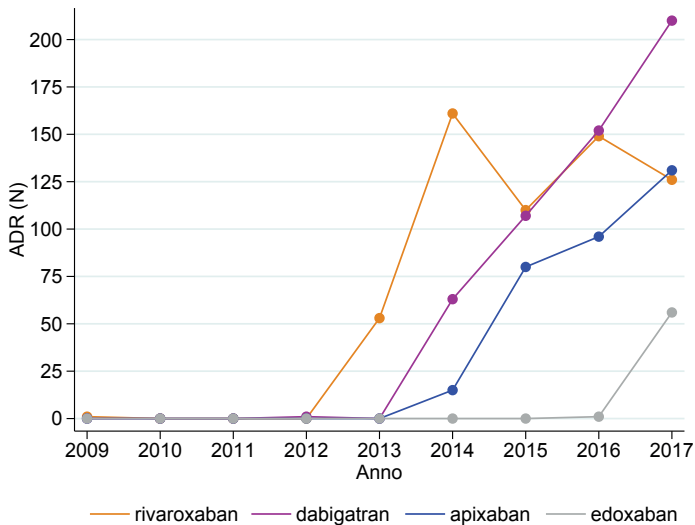


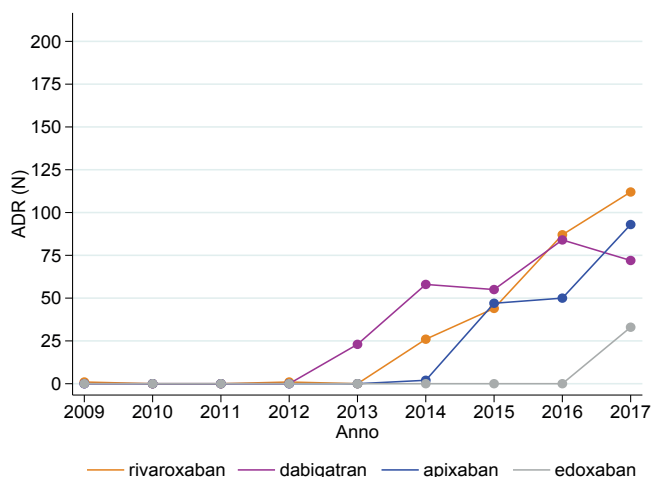
Figura 2
Distribuzione negli anni delle reazioni avverse correlate ai NAO - Dettaglio



Si evidenzia un andamento in crescita negli anni delle segnalazioni correlate a Dabigatran, Apixaban ed Edoxaban.

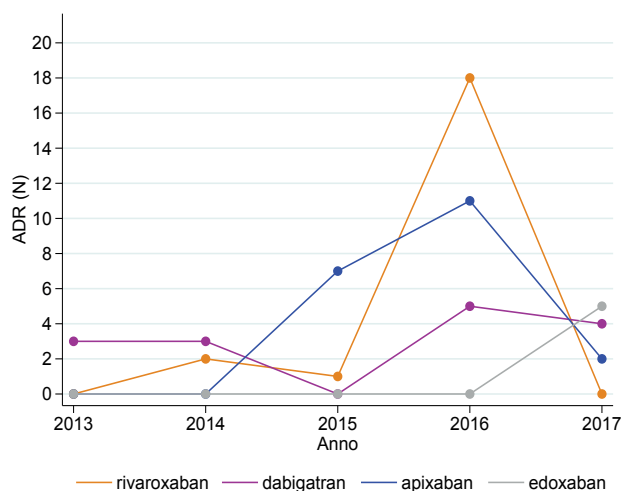
Le **Figure 3 e 4** mostrano rispettivamente la distribuzione negli anni delle reazioni avverse gravi e con decesso correlate a NAO.

Figura 3
Distribuzione negli anni delle reazioni gravi correlate ai NAO - Dettaglio



Si nota un andamento in crescita delle reazioni gravi negli anni per Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban, in linea con l'andamento delle segnalazioni generali per Apixaban ed Edoxaban.

Figura 4
Distribuzione negli anni delle reazioni con decesso correlate ai NAO - Dettaglio



Si nota un picco di decessi nel 2016 per Rivaroxaban, Apixaban e Dabigatran.

RISPOSTA

I risultati ottenuti dall'elaborazione dei dati di segnalazione spontanea dimostrano che il profilo di sicurezza dei NAO in Toscana riflette quanto descritto negli studi clinici e negli studi osservazionali soprattutto per i problemi emorragici. Per i NAO si rileva un andamento in crescita delle reazioni negli anni, correlabile a un maggior utilizzo clinico.

Referenze

1. Goette A. Trends Cardiovasc Med. 2013 May; 23(4):128-34.
2. Mayer F, J Am Heart Assoc. 2018 Mar 10; 7(6)

É possibile utilizzare in modo integrato le banche dati dell'anatomia patologica e i database amministrativi per tracciare come si sono evoluti l'approccio terapeutico e la sopravvivenza nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule tra il 2009 e il 2017?

SEZIONE 8

**NUOVI TRATTAMENTI
PER IL TUMORE POLMONARE
NON A PICCOLE CELLULE:
ESPERIENZA
NELL'INTERPRETAZIONE
DEI DATI DEI PAZIENTI
DIAGNOSTICATI
NELL'OSPEDALE DI SIENA**

8. NUOVI TRATTAMENTI PER IL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE: ESPERIENZA NELL'INTERPRETAZIONE DEI DATI DEI PAZIENTI DIAGNOSTICATI NELL'OSPEDALE DI SIENA

*Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana
Andrea Spini, Sandra Donnini - Università di Siena
Cristiana Bellan, Folco Furiesi, Lorenzo Leoncini, Silvano Giorgi, Pietro Rosellini, Alessandra Pascucci,
Marina Ziche - Azienda ospedaliera universitaria Senese
Alessandro Barchielli, Adele Caldarella, Marco Zappa - Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica.*

DOMANDA

È possibile utilizzare in modo integrato le banche dati dell'anatomia patologica e i database amministrativi per tracciare come si sono evoluti l'approccio terapeutico e la sopravvivenza nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule tra il 2009 e il 2017?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Nel 2018 sono attese in Italia più di 41.500 nuove diagnosi di tumore del polmone. Negli ultimi anni si è registrata una marcata riduzione di incidenza tra gli uomini, pari a -1,6% all'anno, mentre tra le donne si è registrato un aumento medio di 1,7% all'anno. L'osservazione si associa alla marcata riduzione dell'abitudine al fumo tra gli uomini e all'aumento tra le donne [1].

Sulla base delle caratteristiche biologiche, l'Organizzazione mondiale della sanità divide il cancro del polmone in due classi: il carcinoma polmonare a piccole cellule e il carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non Small Cell Lung Cancer* - NSCLC). Quest'ultimo rappresenta l'85% di tutti i casi di cancro al polmone [2].

La formulazione di una diagnosi di NSCLC avviene solitamente sulla base di una radiografia del torace, di un successivo esame di tomografia computerizzata e con un'adeguata diagnosi istologica [2].

Nelle fasi iniziali della malattia il NSCLC non mostra sintomi clinici evidenti e il trattamento di prima scelta è la chirurgia. Spesso la diagnosi invece viene fatta quando il tumore è già in fase avanzata (metastatico) e non eleggibile alla resezione chirurgica.

La terapia farmacologica può essere utilizzata sia nel trattamento del NSCLC eleggibile per la chirurgia sia che in quello metastatico o recidivante.

Nel primo caso il trattamento può essere sia neoadiuvante sia adiuvante: il primo ha l'obiettivo di ridurre le dimensioni del tumore prima dell'intervento chirurgico

(chemioterapia standard con o senza radioterapia), il secondo ha lo scopo di diminuire il rischio di recidiva dopo l'intervento chirurgico (chemioterapia standard con o senza radioterapia) [2;3].

Nel secondo caso, negli ultimi quindici anni il trattamento farmacologico del NSCLC metastatico o recidivante ha subito una vera e propria rivoluzione grazie all'entrata in commercio delle nuove terapie mirate verso specifici bersagli molecolari, la cosiddetta *target therapy*, e dei farmaci immunoterapici [4]. Alcuni di questi nuovi farmaci possono essere utilizzati in prima linea oppure possono essere utilizzati in seconda linea dopo chemioterapia standard [2].

Chemioterapia standard

La chemioterapia standard si basa su farmaci quali: paclitaxel, docetaxel, pemetrexed, cisplatino, carboplatino, gemcitabina, etoposide e vinorelbina. Carboplatino o cisplatino possono essere somministrati in schemi di combinazione a due farmaci e l'associazione e l'utilizzo variano in base alle comorbidità, all'età, all'istologia del NSCLC: un esempio è il pemetrexed che è più attivo della gemcitabina per i tumori non squamosi, mentre per quelli squamosi vale il contrario.

Target therapy

Nella categoria della *target therapy* rientrano alcune classi di farmaci in grado di contrastare i meccanismi specifici alla base dello sviluppo dei singoli tumori. Tra questi ci sono inibitori del fattore di crescita vascolare, o VEGF, gli inibitori tirosin-chinasici diretti verso il recettore del fattore di crescita epiteliale, o EGFR, e gli inibitori del gene del recettore tirosin-chinasico del linfoma anaplastico, o ALK. I farmaci che appartengono a queste ultime due categorie vengono utilizzati esclusivamente in presenza di mutazioni, rispettivamente, dei geni EGFR e ALK, individuabili con apposite analisi molecolari, la cui esecuzione è quindi diventata routinaria negli ultimi anni.

Un solo farmaco che ha come bersaglio VEGF è stato commercializzato per il trattamento del NSCLC: bevacizumab (approvato nel 2005). Questo farmaco viene utilizzato nel trattamento in prima linea, o in associazione a chemioterapia a base di platino oppure, quando viene riscontrata la mutazione per l'EGFR, in associazione con erlotinib [12].

Nei pazienti che presentano una mutazione del gene EGFR (circa il 15% di tutti i NSCLC) la terapia prevede l'utilizzo dei farmaci anti EGFR menzionati sopra: gefitinib (approvato nel 2005), erlotinib (approvato nel 2009), afatinib (approvato nel 2013), e osimertinib (approvato nel 2016). Tutti sono indicati per il tumore localmente avanzato o metastatico, e la scelta tra essi è parzialmente guidata da sottocategorie di

tipizzazioni molecolari. Inoltre l'erlotinib può essere usato, come abbiamo visto, in associazione con bevacizumab [5;6;7;8].

Circa il 4-5% dei NSCLC presenta l'alterazione genetica denominata traslocazione del gene ALK. Questa alterazione, che favorisce la crescita cellulare e la formazione di nuovi vasi, è presente principalmente nei pazienti con adenocarcinoma, giovani e non fumatori. I farmaci che hanno come bersaglio ALK, le sue varianti oncogeniche, e interferiscono con la sua attivazione sono: crizotinib (approvato nel 2012), ceritinib (approvato nel 2015) e alectinib (approvato nel 2017) [9;10;11].

Immunoterapia

Tra gli ultimi farmaci autorizzati dall'European Medicine Agency (EMA) per il trattamento del NSCLC ci sono gli anticorpi monoclonali immunoterapici. Nivolumab (approvato nel 2015) e pembrolizumab (approvato a dicembre 2016) inibiscono il legame tra PD-1 del linfocita con il PD-L1 tumorale mantenendo attiva la risposta del sistema immunitario nei confronti del tumore. Questi farmaci vengono utilizzati per il trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti [13;14].

L'obiettivo di questo studio è stato quello di sperimentare se combinando i dati dell'anatomia patologica con i database amministrativi è possibile descrivere l'approccio terapeutico nei pazienti con diagnosi di NSCLC. Come caso di studio è stata studiata una coorte dei pazienti diagnosticati dal gennaio 2009 all'agosto 2017 all'interno dell'Azienda ospedaliera universitaria Senese.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Previa autorizzazione del comitato etico dell'Area vasta Sud-Est sono state estratte le informazioni registrate nella banca dati dell'anatomia patologica dell'Azienda ospedaliera universitaria Senese relative a pazienti con diagnosi di NSCLC tra il 1 gennaio 2009 e il 31 agosto 2017. È stato creato un algoritmo per l'identificazione dei pazienti diagnosticati con questa patologia attraverso codici topografici, codici morfologici specifici e parole chiave nel campo della diagnosi. La sensibilità dell'algoritmo è stata stimata la sensibilità attraverso il linkage con una coorte di pazienti estratta dalla Farmacia oncologica di Siena con indicazione d'uso "polmone non microcitoma", ed è risultata del 79%.

L'Ente di supporto tecnico amministrativo regionale ha attribuito a ciascuno dei pazienti l'identificativo anonimo regionale, permettendo così di agganciare al *dataset* le informazioni contenute nel database amministrativo regionale a disposizione di ARS.

La data indice (entrata nella coorte) è stata definita come la prima data tra quella di diagnosi in anatomia patologica o, quando presente, alla data diagnosi di tumore polmonare registrata in una scheda di dimissione ospedaliera.

I casi estratti dalla banca dati dell'anatomia patologica di Siena relativi all'intero periodo di studio erano 2.370. Di questi il 72% avevano codici morfologici specifici, 1% codici generici, e il restante 26% erano estratti con stringhe di testo nel campo della diagnosi ('non microcit', 'adenocarcin', 'squamocel' oppure 'grandi cell'). A questa coorte iniziale sono stati applicati alcuni criteri di esclusione: 73 casi perché con record precedente al 2009, 282 casi perché non presenti in anagrafe, 1 caso perché il paziente era minorenni e 11 casi perché emigrati prima della data indice. I restanti 2.003 soggetti sono entrati nello studio. Utilizzando il numero di casi registrati nel 2013 nel Registro Tumori della regione Toscana è stato stimato che il 74% di questi soggetti avesse realmente una diagnosi di NSCLC.

Le caratteristiche della coorte sono riassunte in **Tabella 1**.

Tabella 1
Caratteristiche demografiche e esami diagnostici dei pazienti incidenti per anno

| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Test for trend |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------------|
| casi entrati nella coorte, n | 169 | 205 | 212 | 225 | 239 | 273 | 238 | 258 | 184 | - |
| Donne, % | 25,4 | 28,3 | 32,5 | 26,2 | 34,3 | 31,5 | 31,1 | 32,2 | 38,0 | 0,0177 |
| Età media | 68,2 | 68,5 | 68,8 | 68,6 | 67,5 | 68,8 | 68,6 | 68,0 | 69,9 | - |
| Fasce d'età | | | | | | | | | | |
| 18-49 | 5,9 | 6,3 | 3,3 | 4,0 | 5,4 | 5,1 | 4,2 | 6,6 | 1,1 | - |
| 50-69 | 43,8 | 41,0 | 46,2 | 49,3 | 45,6 | 42,1 | 48,3 | 46,9 | 44,0 | - |
| 70-79 | 35,5 | 36,1 | 35,4 | 31,1 | 38,9 | 41,4 | 33,6 | 32,6 | 40,2 | - |
| 80+ | 14,8 | 16,6 | 15,1 | 15,6 | 10,0 | 11,4 | 13,9 | 13,9 | 14,7 | - |
| Tac con o senza contrasto, %* | 46,7 | 49,3 | 53,8 | 52,9 | 48,5 | 50,5 | 49,6 | 53,1 | 64,1 | 0,0223 |
| Radiografia, %** | 55,6 | 57,1 | 50,0 | 44,9 | 52,3 | 52,4 | 55,5 | 39,9 | 46,2 | 0,0086 |
| Pazienti operati, %*** | 40,8 | 38,5 | 37,7 | 47,6 | 45,2 | 46,9 | 38,7 | 42,2 | 47,3 | 0,1966 |

* Tomografia computerizzata identificata nei 6 mesi precedenti la data indice

** Radiografia identificata nei 6 mesi precedenti la data indice

*** Intervento chirurgico al torace identificato in qualsiasi momento precedente o successivo la data indice

I casi identificati in ciascun anno sono cresciuti da 169 a 273 nel periodo 2009-2014 per poi rimanere costanti nei successivi due anni. Nel 2017 i casi inclusi sono stati solo 184 a causa dell'interruzione del periodo di studio ad agosto.

L'età media dei pazienti era di 69 anni e il 45,3% dei pazienti aveva un'età compresa tra 50 e 69 anni. La percentuale di pazienti per fasce d'età restava pressoché invariata durante gli anni di studio.

La percentuale di donne invece presentava un trend in aumento statisticamente significativo ($p=0,0177$) crescendo dal 25 al 38%. In totale 624 su 2003 pazienti erano di sesso femminile.

I pazienti che avevano avuto almeno un esame diagnostico per immagini (RX torace o TAC) nei sei mesi precedenti la data indice erano 1.440 (71,9%). La percentuale di pazienti che avevano fatto una tomografia computerizzata ha avuto un trend in aumento dal 2009 (46,5%) al 2017 (64,1%) statisticamente significativo ($p=0,0223$). La radiografia al torace ha avuto invece un trend in calo dal 2009 (55,6%) al 2017 (46,2%) statisticamente significativo ($p=0,0086$). È probabile che tra coloro che non hanno mostrato una registrazione di esame diagnostico vi siano molti casi in cui esso è stato eseguito comunque, ma al di fuori del servizio sanitario regionale.

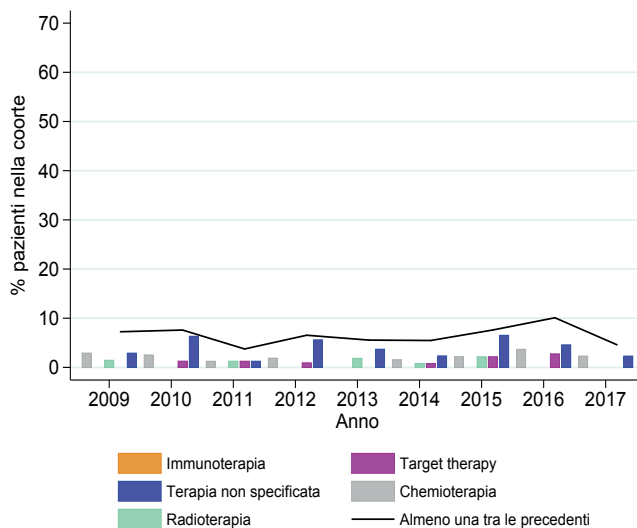
I pazienti con intervento chirurgico sono stati 859 (43%) senza differenze significative nel corso degli anni ($p=0,1966$).

Pazienti operati

L'età media dei pazienti operati era di 67 anni con una percentuale media di donne del 33%.

I pazienti operati con almeno un test molecolare registrato nei tre mesi successivi o precedenti alla data indice erano 243 su 859 (28%). La proporzione di pazienti testati per EGFR è variata dal 31 al 33% nel corso degli anni di studio per entrambi i test ($p=0,7$). La percentuale dei pazienti che aveva ricevuto il test per il riarrangiamento di ALK è variata dal 3% nel 2012 (entrata in commercio della prima terapia mirata per ALK) al 25% nel 2017. I test per la valutazione del PD-L1 sono stati osservati quasi esclusivamente nel 2017 (soltanto 4 pazienti negli anni precedenti) dove la percentuale era del 11,5%.

Figura 1
Trattamento nei 3 mesi prima dell'operazione nei pazienti operati



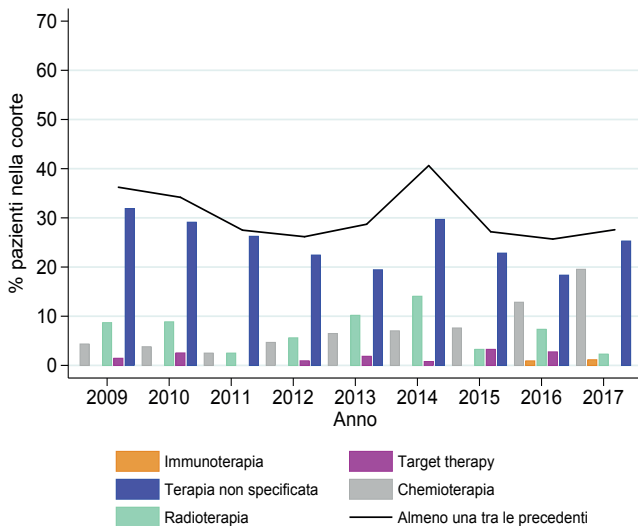
Cinquantasei pazienti su 859 (6,5%) avevano un trattamento registrato nei tre mesi prima dell'intervento. Di questi, 31 avevano ricevuto almeno un trattamento non specificato registrato in un campo diagnosi di una scheda di dimissione ospedaliera (64%), 9 *target therapy* (16%) e 11 chemioterapia (19%). Solo una piccola parte dei pazienti aveva fatto radioterapia da sola o associata a chemioterapia (rispettivamente 1 e 4 pazienti).

Non si osservano particolari differenze in termini del numero della casistica nel corso degli anni tra i vari trattamenti anche se bisogna notare che il trattamento non specificato potrebbe comprendere sia radioterapia, che chemioterapia o entrambe.

Sul totale dei pazienti che hanno avuto una operazione in media il 93,5% dei pazienti non aveva ricevuto nessun trattamento nei tre mesi precedenti l'intervento chirurgico durante gli anni di studio (**Figura 1**).

Le cause di utilizzo di *target therapy* e immunoterapia prima di un intervento chirurgico, quando è indicata la terapia neoadiuvante, si possono ricercare in una possibile misclassificazione dell'algoritmo o nell'arruolamento da studi clinici. Un'altra possibilità è che alcuni pazienti metastatici in trattamento di prima linea possano aver avuto una buona risposta al trattamento ed essere diventati eleggibili per intervento chirurgico (ad esempio pazienti che hanno utilizzato cisplatino/etoposide in combinazione al bevacizumab). Infine, una parte degli interventi osservati potrebbero essere interventi a scopo diagnostico, e non di resezione del tumore.

Figura 2
Trattamento nei sei mesi dopo l'operazione nei pazienti operati



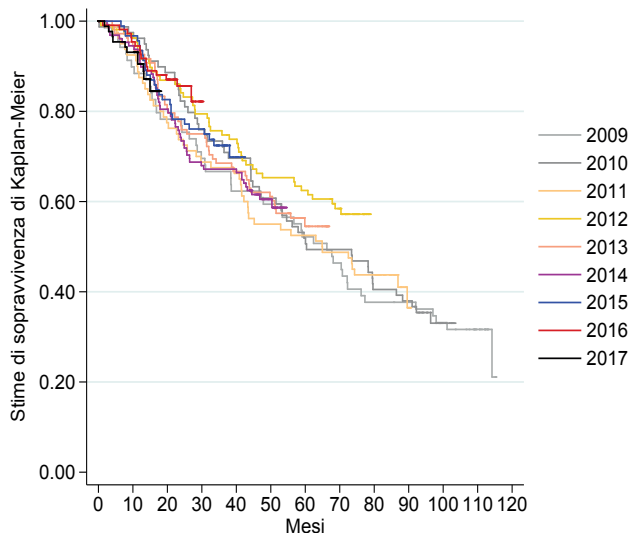
Su 869 pazienti, 262 (30,1%) avevano almeno una registrazione di trattamento nei sei mesi successivi all'intervento.

Di questi, 204 pazienti avevano ricevuto un trattamento non specificato registrato in un campo diagnosi di una scheda di dimissione ospedaliera (78%), 2 immunoterapia (0,7%), 13 *target therapy* (5%) e 5 chemioterapia (2%). La radioterapia non associata a chemioterapia era stata utilizzata in 36 pazienti (di cui 14 soltanto nell'anno 2014) mentre era stata utilizzata in combinazione 2 pazienti.

Sul totale dei pazienti operati in media il 69,5% dei pazienti non aveva ricevuto nessun trattamento nei sei mesi dopo l'intervento durante gli anni di studio (**Figura 2**).

Le cause di utilizzo di *target therapy* e immunoterapia durante il periodo successivo all'intervento, quando è invece indicata una terapia adiuvante, si possono ricercare in una possibile misclassificazione dell'algoritmo o nell'arruolamento da studi clinici. Un'altra possibilità è che alcuni pazienti in stadio avanzato abbiano sviluppato metastasi tra la data della diagnosi del tumore e la data dell'intervento chirurgico, o successivamente, e siano diventati quindi eleggibili per la *target therapy*. Anche in questo caso, infine, è possibile che una quota degli interventi osservati sia stata condotta a scopo diagnostico in un tumore metastatico, e non a scopo di resezione di un tumore localizzato.

Figura 3
Sopravvivenza di pazienti operati negli anni



Abbiamo successivamente valutato la sopravvivenza ad agosto 2018 nei pazienti operati nella coorte di studio (**Figura 3**).

La stima della probabilità di sopravvivere a 20 mesi era in media dell'82,7% e quella a 50 mesi (calcolata con i soli dati disponibili, ovvero fino alla coorte del 2013) di 60,3%, con lievi oscillazioni nel corso degli anni.

Alla luce di uno studio osservazionale condotto su un database americano [15] per gli anni 2003-2009 che considerava come outcome primario l'*overall survival* a 5 anni suddividendo la popolazione per due fasce d'età (20-46 anni e 47-89 anni) e per stadio della malattia, osserviamo risultati comparabili. Quello che gli autori osservavano è che per gli stadi precoci della malattia (ovvero in quei pazienti che potevano aver ricevuto un intervento chirurgico) la sopravvivenza a 5 anni variava a secondo dello stadio clinico (I o II) dal 29% al 52% per i pazienti più vecchi e dal 50% al 70% per i pazienti più giovani. Un altro studio [16] utilizzava i *medical record* e il registro tumori di un ospedale americano per calcolare la sopravvivenza negli anni 1998-2009 di 100 pazienti con NSCLC allo stadio III che avevano fatto intervento chirurgico. La sopravvivenza a 5 anni era del 38% ma saliva fino al 60% per quei pazienti che avevano ricevuto una terapia adiuvante.

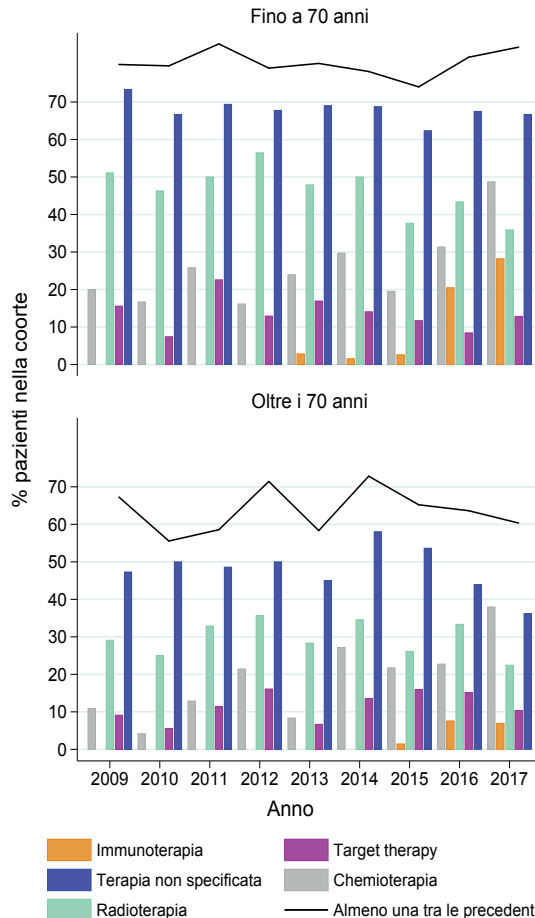
Questi risultati pur mostrando una sopravvivenza più bassa rispetto alla nostra analisi sembrano in linea con i nostri risultati in quanto essi fanno riferimento a un periodo precedente al 2009, e considerano la sopravvivenza a 60 mesi piuttosto che a 50.

Pazienti non operati

L'età media dei pazienti non operati era di 69 anni con una percentuale media di donne negli anni del 29%.

I pazienti non operati con almeno un test molecolare registrato nei tre mesi successivi o precedenti alla data indice erano 417 su 1.144 (36%). La proporzione di pazienti testati per EGFR è variata dal 5 al 53% nel corso degli anni di studio in maniera statisticamente significativa ($p < 0,0001$). La percentuale dei pazienti che avevano ricevuto il test per il riarrangiamento di ALK è variata dallo 0% nel 2012 al 12,4% nel 2017. I test per la valutazione del PD-L1 sono stati osservati esclusivamente nel 2017 e la percentuale di pazienti che avevano ricevuto il test in quest'ultimo anno di studio era del 4,1%.

Figura 4
Trattamento nei sei mesi dopo la data indice nei pazienti non operati, stratificati per classe di età

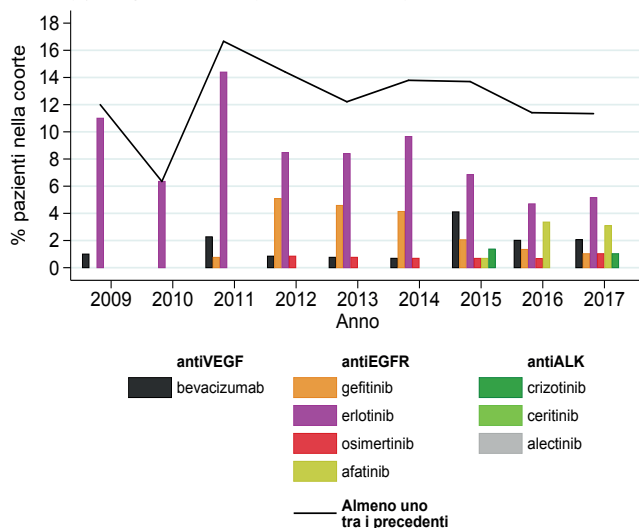


Su un totale di 557 pazienti non operati che avevano un'età compresa tra i 18-69 anni 289 (51,9%) avevano ricevuto nei sei mesi successivi alla data indice un trattamento non specificato registrato in un campo diagnosi di una scheda di dimissione ospedaliera, 33 (5,9%) immunoterapia, 73 (13,1%) *target therapy*. Di questi pazienti, 66 avevano ricevuto almeno una volta un farmaco anti-EGFR (la percentuale dei pazienti cresceva dal 13,3% nel 2009 al 21% nel 2011 per poi calare intorno al 10% negli ultimi 3 anni) e 11 bevacizumab. I pazienti che avevano ricevuto radioterapia non in associazione a chemioterapia erano 47 (8,4%). Dal 2015 al 2017 la percentuale di pazienti in trattamento con immunoterapia è cresciuta dal 2,8% al 28,2%, con un trend statisticamente significativo ($p < 0.001$), mentre la percentuale dei pazienti che aveva ricevuto *target therapy* era diminuita dal 15,6% al 12,8% (**Figura 4**).

I pazienti non operati con più di 70 anni erano in totale 587. Di questi 232 (39,5%) avevano ricevuto un trattamento non specificato registrato in un campo diagnosi di una scheda di dimissione ospedaliera, 10 (1,7%) immunoterapia, 65 (11,1%) *target therapy*. Di questi, 7 pazienti avevano ricevuto almeno una volta bevacizumab, 3 un farmaco anti-ALK (nessun paziente prima del 2015), 58 pazienti un farmaco anti-EGFR. I pazienti che avevano ricevuto radioterapia non in associazione a chemioterapia erano 53 (9%). Dal 2015 al 2017 la percentuale di pazienti in trattamento con immunoterapia in questa fascia d'età è cresciuta dall'1,4% al 6,9% mentre dal 2009 al 2017 la percentuale di pazienti con *target therapy* è diminuita dal 9,1% al 6,9% (**Figura 4**).

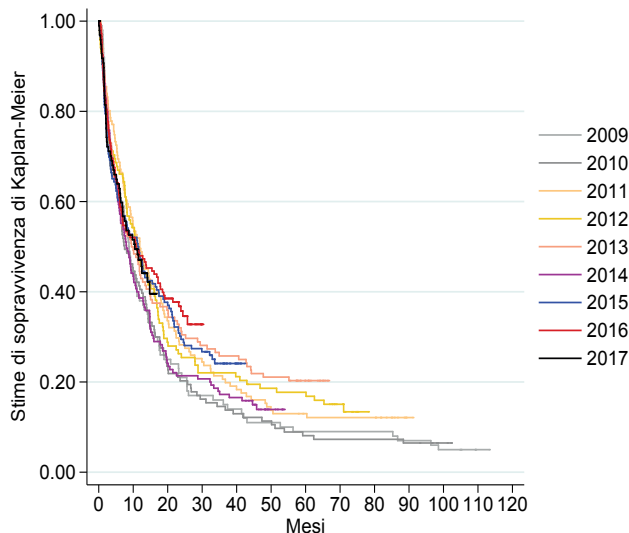
Dai due pannelli della **figura 4** si può osservare che l'immunoterapia è utilizzata con più frequenza nei pazienti più giovani e di conseguenza il trend di utilizzo dal 2015 al 2017 è stato meno marcato nei pazienti con più di settanta anni. Questo approccio differente per fasce d'età può essere spiegato dalle poche evidenze riguardo alla sicurezza e all'efficacia dell'immunoterapia in pazienti anziani [17]. Inoltre studi osservazionali tra cui Champiat 2016 [18] mettono in evidenza un problema di iper-progressione della malattia dopo l'utilizzo di farmaci immunoterapici nei pazienti anziani, che può giustificare una maggiore diffidenza da parte dei clinici sull'utilizzo di queste terapie in questo sottogruppo di pazienti.

Figura 5
Utilizzo di *target therapy* negli anni nei pazienti non operati



Dai risultati ottenuti sembra che l'utilizzo di *target therapy* oscilli durante gli anni con un aumento di utilizzo nei primi anni di studio (12% nel 2009 al 16,7% nel 2011) ma con un leggero calo negli ultimi tre anni (10,3% nel 2017). La percentuale di pazienti trattati con erlotinib si abbassa dal 11% nel 2009 all'5,1% nel 2017. Lo stesso vale per i pazienti trattati con gefitinib che si abbassano dal 5,1% nel 2012 al 1% nel 2017. Al contrario la percentuale di pazienti in trattamento con afatinib è aumentata dal 0,7% nel 2015 al 3,1% nel 2017. Osimertinib è stato utilizzato circa nell'1% dei pazienti negli anni in cui era disponibile. L'unico farmaco anti-ALK utilizzato è stato crizotinib (1 paziente nel 2015 e 2 nel 2017). La percentuale di pazienti in trattamento con bevacizumab è salita dal 1% nel 2009 al 4,1% nel 2015 per poi rimanere costante negli ultimi due anni (circa il 2%) (Figura 5). L'autorizzazione negli ultimi anni dello studio per i nuovi farmaci anti-EGFR e anti-ALK ha comportato il fatto che i nuovi pazienti assumano, almeno in parte, i farmaci più recenti, ma complessivamente il numero di pazienti trattati con questa classe di farmaci non è aumentato. L'aumento della percentuale di pazienti non operati che risultano avere un test molecolare (oltre la metà nell'ultimo anno di studio) può essere dovuto a una maggiore capacità dell'anatomia patologia di registrare tali test, mentre il numero di pazienti individuato con mutazione potrebbe essere rimasto costante. Purtroppo da queste analisi preliminari non è stato possibile analizzare la positività dei test molecolari.

Figura 6
Sopravvivenza di pazienti non operati per anno



Come per i pazienti operati, abbiamo valutato la sopravvivenza dall'ingresso nella coorte fino ad agosto 2018 nel corso degli anni per i pazienti non operati (**Figura 6**). La stima della probabilità di sopravvivere a 20 mesi era del 25% nel 2009, del 28% nel 2013 e del 38,5% nel 2016. La sopravvivenza a 50 mesi era dell'11% nel 2009 e del 21% nel 2013.

Alla luce dei risultati dello studio svolto da Arnold *et al.* la sopravvivenza è risultata essere in linea: gli autori osservavano che per gli stadi avanzati della malattia (ovvero in quei pazienti che non avevano ricevuto un intervento chirurgico) la sopravvivenza a 5 anni variava a seconda dello stadio clinico I o II dal 3% al 13% per i pazienti più vecchi e dal 5% al 22% per i pazienti più giovani [15]. Un altro studio osservazionale condotto su pazienti con NSCLC avanzato [19] mostrava una sopravvivenza a 5 anni del 5%, leggermente inferiore a quella ottenuta nella nostra coorte di studio.

Sviluppi dello studio

L'uso integrato di anatomia patologica e dati amministrativi ha mostrato di avere il potenziale di produrre informazioni compatibili con l'atteso in un caso di studio centrato sull'Azienda ospedaliera universitaria Senese. Una validazione della coorte, condotta manualmente, oppure tramite *record linkage* con il Registro Tumori, oppure tramite algoritmi di intelligenza artificiale, può consentire di ottenere risultati più affidabili.

Per poter rispecchiare i comportamenti terapeutici di altre strutture regionali è necessario estendere la metodologia a tutta la regione. Questa estensione può inoltre consentire di reclutare un numero di casi sufficiente a condurre studi su utilizzo, sicurezza ed efficacia comparativa dei farmaci che sono continuamente introdotti nella pratica clinica per combattere questa patologia.

Limiti dello studio

Studi condotti con questa modalità non sono in grado di analizzare il tragitto terapeutico della quota di pazienti con assente o inadeguata diagnosi anatomopatologica.

RISPOSTA

L'uso integrato di referti dell'anatomia patologica estratti dall'Azienda ospedaliera universitaria Senese e di database amministrativi ha consentito di costruire una coorte di pazienti in cui è probabile sia presente una consistente misclassificazione. Nonostante questo è stato possibile osservare in questa coorte l'andamento di diverse variabili al *baseline*, con risultati qualitativamente compatibili con l'atteso nella popolazione realmente affetta dalla patologia: la proporzione di donne è cresciuta e la prevalenza di test molecolari è cresciuta intensamente tra i non operati.

In questa coorte, tra i non operati, le nuove *target therapies* introdotte negli ultimi anni si sono in parte sostituite a quelle meno recenti, e l'utilizzo di immunoterapia è cresciuto in maniera significativa nell'ultimo periodo di studio, soprattutto nei pazienti più giovani, come è atteso sia avvenuto nella popolazione realmente affetta dalla patologia.

A questi andamenti si è associato in questa coorte un aumento di sopravvivenza nei pazienti non operati. Questa è risultata quasi del 40% a 20 mesi nei diagnosticati nel 2016, contro il 25% nei diagnosticati nel 2009. Il confronto della sopravvivenza a 50 mesi è stato possibile solo per le coorti meno recenti: nei diagnosticati nel 2013 è risultata del 21%, contro l'11% osservato nei diagnosticati nel 2009. Anche questi risultati sono compatibili con quelli osservati in popolazioni realmente affette dalla patologia.

Referenze

1. I numeri del cancro in Italia: 2018. Report AIRTUM.
2. Linee guida neoplasie al polmone 2017. Associazione Italiana di Oncologia Medica.
3. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016 Jun;5(3):288-300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07. Review. PubMed PMID: 27413711; PubMed Central PMCID: PMC4931124.

4. Toschi L, Rossi S, Finocchiaro G, Santoro A. Non-small cell lung cancer treatment (r)evolution: ten years of advances and more to come. *Ecancermedalscience*. 2017 Nov 30;11:787. doi: 10.3332/ecancer.2017.787. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 29225694; PubMed Central PMCID:PMC5718252.
5. Afatinib: Scheda tecnica ema http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf
6. Erlotinib: Scheda tecnica ema http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf
7. Gefitinib: Scheda tecnica ema https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170329137415/anx_137415_it.pdf
8. Osimertinib: Scheda tecnica ema https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170424137471/anx_137471_it.pdf
9. Alecetinib: Scheda tecnica ema <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/alecensa>
10. Ceritinib: Scheda tecnica ema http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf
11. Crizotinib: Scheda tecnica ema http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf
12. Bevacizumab: Scheda tecnica ema http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
13. Nivolumab: Scheda tecnica ema https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136928/anx_136928_it.pdf
14. Pembrolizumab: Scheda tecnica ema http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170502137716/anx_137716_it.pdf
15. Arnold BN, Thomas DC, Rosen JE, Salazar MC, Blasberg JD, Boffa DJ, Detterbeck FC, Kim AW. Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2016 Jul;11(7):1121-31. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.023. Epub 2016 Apr 19. PubMed PMID: 27103511.
16. Saha SP, Kalathiya RJ, Davenport DL, Ferraris VA, Mullett TW, Zwischenberger JB. Survival after Pneumonectomy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Oman Med J*. 2014;29(1):24-7.
17. Remon J, Vilaríño N, Reguart N. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): Approaches on special subgroups and unresolved burning questions. *Cancer Treat Rev*. 2018 Mar;64:21-29. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.02.002. Epub 2018 Feb 8. Review. PubMed PMID: 29454155.
18. Champiat S, Derclé L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, Chaput N, Eggermont A, Marabelle A, Soria JC, Féré C. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017 Apr 15;23(8):1920-1928. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741. Epub 2016 Nov 8. PubMed PMID: 27827313.

19. Huang CY, Chen BH, Chou WC, Yang CT, Chang JW. Factors associated with the prognosis and long-term survival of patients with metastatic lung adenocarcinoma: a retrospective analysis. *J Thorac Dis.* 2018 Apr;10(4):2070-2078. doi: 10.21037/jtd.2018.03.143. Erratum in: *J Thorac Dis.* 2018 Jul;10(7):E604. PubMed PMID: 29850110; PubMed Central PMCID: PMC5949479.

Come vengono utilizzati i
farmaci antidepressivi in
Toscana?

SEZIONE 9

PROFILO DEGLI UTILIZZATORI DI ANTIDEPRESSIVI IN TOSCANA

9. PROFILO DEGLI UTILIZZATORI DI ANTIDEPRESSIVI IN TOSCANA

*Ippazio Cosimo Antonazzo, Giuseppe Roberto, Rosa Gini, Agenzia regionale di sanità della Toscana
Elisabetta Poluzzi, Università di Bologna*

DOMANDA

Come vengono utilizzati i farmaci antidepressivi in Toscana?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Secondo l'ultimo rapporto dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), più di 300 milioni di persone nel mondo soffrono di depressione, patologia a cui si associano circa 800.000 morti ogni anno per suicidio [1]. Lo studio ESEMed ha stimato che l'11% della popolazione italiana sperimenta almeno un episodio depressivo nell'arco della vita. Le cause scatenanti di tale patologia possono essere le più disparate, come la perdita di una persona cara o del lavoro, un dissesto finanziario o la presenza di patologie croniche; tuttavia in alcuni casi il disturbo depressivo può insorgere senza che vi sia una causa apparente [2].

I pazienti affetti da depressione sono solitamente trattati con interventi non farmacologici, come la psicoterapia individuale o di gruppo o il *counseling* familiare, e/o con farmaci ad azione antidepressiva. Questi ultimi si sono rivelati molto efficaci nel trattamento della depressione maggiore di grado moderato e grave con o senza stati d'ansia, mentre risultano essere meno utili nella depressione minore [1]. I farmaci antidepressivi (AD) attualmente disponibili comprendono una grande varietà di molecole caratterizzate da meccanismi d'azione diversi, che dipendono dal tipo di molecola stessa e dal bersaglio su cui agiscono. L'effetto terapeutico di tali farmaci è raggiunto grazie alla modulazione dei neurotrasmettitori serotonina, norepinefrina e dopamina. I primi antidepressivi commercializzati sono stati i triciclici, così denominati per la loro particolare struttura chimica. Essi sono stati nel tempo affiancati, e poi quasi definitivamente soppiantati, dai farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), i quali mostrano un'efficacia sovrapponibile ai primi ma presentano un profilo di sicurezza e di tollerabilità più favorevole. Oltre agli SSRI e ai triciclici, esistono anche altri farmaci per il trattamento della depressione che agiscono attraverso meccanismi d'azione diversi ed eterogenei tra loro (es. bupropione, mirtazapina, duloxetina ecc.). Le linee guida NICE consigliano un loro utilizzo come prima scelta di terapia nei soggetti *naïve* ad antidepressivi [3]. Secondo le stesse linee guida, gli AD dovrebbero essere utilizzati per un periodo minimo di sei mesi, necessario ad evitare

ricadute depressive, e massimo di 2 anni [3]; un loro utilizzo per periodi superiori a quelli raccomandati, potrebbe essere indice di un possibile uso inappropriato laddove non sussista una motivazione clinica valida. Infatti, un uso prolungato oltre i due anni potrebbe esporre i pazienti a possibili effetti avversi a lungo termine non del tutto accertati per tali sostanze.

Oltre alla depressione, i farmaci AD, soprattutto gli SSRI, sono utilizzati per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato. Tale condizione include diversi disordini quali: attacco di panico, il disturbo da stress post traumatico e i disturbi ossessivo-compulsivi; tuttavia, non di rado questa condizione si manifesta nei soggetti con una precedente diagnosi di depressione [4; 5]. In letteratura è inoltre documentato l'uso *off-label* (ovvero per indicazioni non approvate dalle autorità regolatorie) di questi farmaci, come per la cura dei disturbi del sonno, emicrania o dolore neuropatico [6].

Negli ultimi anni si è registrato un costante aumento dell'utilizzo di antidepressivi soprattutto nei paesi economicamente più avanzati, inclusa l'Italia [7]. In particolare, la Toscana risulta essere la regione italiana con il più alto consumo di antidepressivi nel tempo, pari a 6 dosi giornaliere di AD ogni 100 abitanti. Dal rapporto OSmed si evince che tale valore è nettamente superiore alla media nazionale che vede un consumo medio di sole 4 dosi giornaliere ogni 100 abitanti [7].

Per questo motivo, lo scopo del presente studio è stato quello di analizzare i flussi di dati amministrativi della Toscana per descrivere in maggior dettaglio le modalità di utilizzo degli antidepressivi e le caratteristiche dei pazienti trattati, al fine di generare evidenze che potranno essere utilizzate per meglio comprendere le ragioni alla base degli elevati consumi osservati in questa regione.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

A partire da tutti i soggetti assistibili registrati nei flussi amministrativi della Toscana, tra il 2014 e il 2016, sono stati selezionati i nuovi utilizzatori di antidepressivi (AD) per ciascuno dei tre anni del periodo di osservazione. I nuovi utilizzatori sono stati definiti come coloro che avevano almeno una dispensazione di un AD in almeno uno degli anni d'interesse e nessuna negli anni precedenti fino al 2011. In totale, sono stati individuati 233.295 pazienti; di questi, 96.955 hanno avuto la prima dispensazione nel 2014, 72.490 nel 2015 e 63.950 nel 2016. La riduzione dei nuovi utilizzatori nel tempo non deve essere interpretata come una riduzione reale dell'incidenza d'uso di questi farmaci ma come un effetto dei criteri di selezione dei nuovi utilizzatori.

Come prima analisi sono state descritte le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei nuovi utilizzatori di AD reclutati in ciascuno dei tre anni del periodo di osservazione. In generale, le caratteristiche dei pazienti che iniziavano la terapia con un AD non sono apparse modificarsi significativamente nel corso dei tre anni presi in considerazione per l'analisi.

Come mostrato in **Tabella 1**, i nuovi utilizzatori di AD erano per il 65% donne e avevano un'età media di circa sessant'anni. Ciò è in linea con i dati diffusi dall'OMS del 2015, secondo cui le donne risultano essere più frequentemente colpite dalla depressione rispetto agli uomini (5,1% vs 3,6% nella popolazione generale), con una prevalenza che tende a crescere all'aumentare dell'età. Meno dell'1% aveva una diagnosi di depressione registrata durante ricovero o accesso al Pronto soccorso, o ai fini di esenzione dal ticket, nei due mesi precedenti la prima dispensazione di AD. Invece, circa il 13% aveva avuto un ricovero, al Pronto soccorso o a un centro di salute mentale, per un disturbo psichiatrico diverso dalla depressione. Tuttavia, è da tenere presente che la percentuale di pazienti con depressione e altri disturbi psichiatrici riportata qui rappresenta verosimilmente una sottostima del valore reale. Il 35% dei nuovi utilizzatori di AD aveva un livello d'istruzione alto e il 40% è risultato avere un reddito nella fascia più bassa. In linea con quanto suggerito dalle linee guida NICE sulla scelta del primo AD [3], oltre il 66% dei pazienti ha iniziato la terapia con un SSRI. Diversamente, i "vecchi" e meno sicuri AD triciclici erano utilizzati soltanto nel 9% dei nuovi utilizzatori. Analizzando alcune comorbidità identificate attraverso le diagnosi riportate nelle schede di dimissione ospedaliera, esenzioni ticket e accessi al Pronto soccorso registrate negli anni precedenti alla prima dispensazione di AD, il 9% dei soggetti presentava una diagnosi di diabete mellito, mentre il 18% era affetto da cancro. In tali casi l'uso degli AD potrebbe essere dovuto al trattamento di una complicazione della patologia (es. dolore neuropatico nel soggetto diabetico) o per il trattamento di uno stato depressivo secondario dovuto ad una condizione cronica altamente invalidante.

In **Tabella 2**, i nuovi utilizzatori di AD sono stati distinti per fasce d'età e analizzati in base a caratteristiche socio-demografiche e cliniche, e le modalità di utilizzo degli AD in termini di continuità del trattamento. In generale, l'età è apparsa influenzare pressoché tutte le variabili descritte nell'analisi. In ciascuna delle fasce d'età considerate, i soggetti che appartenevano alla fascia di reddito più bassa e il livello di istruzione più elevato erano i più frequenti nei nuovi utilizzatori di AD. Gli SSRI sono risultati essere la classe di farmaci di prima scelta in tutta le classi d'età ad eccezione nei grandi anziani (85+), dove gli "altri" antidepressivi (non SSRI e non triciclici) hanno rappresentato la prima scelta terapeutica per oltre la metà dei pazienti. Per quanto riguarda la persistenza al trattamento con AD, questa è stata definita come assenza d'interruzioni >60 giorni tra la fine della durata di una dispensazione e la successiva. La durata di ciascuna dispensazione corrispondeva al numero di dosi giornaliere dispensate, stimate utilizzando la metodologia dell'OMS [8]. I pazienti persistenti al trattamento con AD a 6 mesi e a 1 anno sono stati rispettivamente il 30% e il 15% circa, senza grandi differenze nelle diverse classi d'età. Dall'osservazione dei soli primi 6 mesi di follow-

up, oltre il 40% dei pazienti risultava interrompere la terapia subito dopo la prima dispensazione, mentre una percentuale crescente con l'età e compresa tra il 9% il 18% aveva ricevuto almeno 2 dispensazioni con almeno una interruzione del trattamento. Confrontando questi risultati con quelli dall'analisi a un anno di follow-up, si nota come parte dei pazienti che a sei mesi risultavano interrompere la terapia subito dopo la prima dispensazione oppure interrompevano la terapia dopo un periodo di continuità riprendevano la terapia nei sei mesi successivi entrando a far parte della categoria "Almeno due dispensazioni con interruzione". La frequenza di coloro che avevano una discontinuità e che poi riprendevano la terapia nel corso dell'anno aumentava all'aumentare dell'età, dal 23 al 37%.

In un precedente studio condotto sui flussi di dati amministrativi della Regione Emilia-Romagna, i pazienti trattati con AD che ricevevano una quantità di farmaco inferiore ai 120 giorni di terapia erano risultati pari ad almeno il 30% degli incidenti [9]. Mentre in uno studio effettuato utilizzando i flussi amministrativi del database di un gruppo di medici di medicina generale distribuiti su tutto il territorio italiano, la quota di soggetti che interrompevano la terapia durante i primi 3 mesi era pari al 17,6% degli utilizzatori di AD [10]. Sebbene il confronto diretto con questi risultati non sia possibile a causa delle differenze nella metodologia utilizzata, l'alto tasso di pazienti non persistenti alla terapia che interrompono dopo la prima dispensazione potrebbe essere in parte riconducibile ad un uso inappropriato degli AD in pazienti che non necessitavano realmente di tali farmaci. Tuttavia, la ripresa della terapia successiva ad una interruzione potrebbe indicare una possibile ricaduta successiva ad un periodo iniziale di miglioramento del quadro clinico. Infine, l'uso sporadico potrebbe anche essere dovuto a un utilizzo *off-label* di tali farmaci (per disturbo del sonno o emicrania) [6].

Tabella 1**Caratteristiche socio-demografiche e cliniche degli utilizzatori di antidepressivi che hanno iniziato il trattamento rispettivamente nel 2014, 2015 e 2016**

| | Anno 2014 | Anno 2015 | Anno 2016 |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Numerosità totale, n | 96.955 | 72.490 | 63.950 |
| Femmine, n (%) | 63.028 (65,0) | 46.589 (64,3) | 40.922 (64,0) |
| Età media | 59,6 | 60,0 | 60,1 |
| Classe d'età | | | |
| 18-44 | 23.486 (24,2) | 17.129 (23,6) | 15.026 (23,5) |
| 45-64 | 31.330 (32,3) | 22.995 (31,7) | 20.189 (31,6) |
| 65-84 | 32.890 (33,9) | 25.134 (34,7) | 22.231 (34,8) |
| 85+ | 9.249 (9,5) | 7.232 (10,0) | 6.504 (10,2) |
| Livello d'istruzione | | | |
| Basso | 24.868 (25,6) | 17.921 (24,7) | 15.474 (24,2) |
| Medio | 19.466 (20,1) | 14.396 (19,9) | 12.449 (19,5) |
| Alto | 36.660 (37,8) | 27.619 (38,1) | 24.196 (37,8) |
| Sconosciuto | 15.961 (16,5) | 12.554 (17,3) | 11.831 (18,5) |
| Classe di reddito | | | |
| 0-36 | 47.295 (48,8) | 32.227 (44,5) | 25.455 (39,8) |
| 36-70 | 12.335 (12,7) | 10.435 (14,4) | 9.625 (15,1) |
| 70-100 | 1.806 (1,9) | 1.717 (2,4) | 1.689 (2,6) |
| 100+ | 1.089 (1,1) | 1.168 (1,6) | 1.780 (2,8) |
| Sconosciuto | 34.430 (35,5) | 26.943 (37,2) | 25.401 (39,7) |
| ASL di residenza | | | |
| Centro | 41.087 (42,4) | 30.396 (41,9) | 26.746 (41,8) |
| Nord-Ovest | 35.429 (36,5) | 26.987 (37,2) | 23.536 (36,8) |
| Sud-Est | 19.729 (20,3) | 14.647 (20,2) | 13.324 (20,8) |
| Tipo di antidepressivo usato | 710 (0,7) | 460 (0,6) | 344 (0,5) |
| SSRI | 66.902 (69,0) | 48.987 (67,6) | 42.767 (66,9) |
| Triciclici | 8.335 (8,6) | 6.791 (9,4) | 5.896 (9,2) |
| Altri | 21.718 (22,4) | 16.712 (23,1) | 15.287 (23,9) |
| Profilo psichiatrico* | | | |
| Depressione | 703 (0,7) | 316 (0,4) | 243 (0,4) |
| Altri disturbi psichiatrici | 13.673 (14,1) | 9.332 (12,9) | 7.786 (12,2) |
| Comorbidità** | | | |
| Diabete mellito | 8.629 (8,9) | 6.529 (9,0) | 5.826 (9,1) |
| Ictus | 8.102 (8,4) | 6.125 (8,4) | 5.530 (8,6) |
| Infarto | 2.782 (2,9) | 2.310 (3,2) | 2.054 (3,2) |
| Cancro | 16.382 (16,9) | 12.732 (17,6) | 11.591 (18,1) |
| Abuso di sostanze | 1.339 (1,4) | 825 (1,1) | 655 (1,0) |

* Identificato dalle schede di dimissione ospedaliera, esenzioni e accesso al pronto soccorso e centri di salute mentale durante i 60 giorni precedenti la prima dispensazione di AD. Altri disturbi psichiatrici (ICD9: 293.x tranne 293.2, 293.3, 294.x-302.x, 306.x-310.x, 312.x, 316.x), depressione (293.2, 293.3, 311.x).

** Identificate dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO), esenzioni e accesso al pronto soccorso in tutto il periodo precedente alla data di prima dispensazione del farmaco AD.

Tabella 2**Caratteristiche demografiche e persistenza al trattamento nei nuovi utilizzatori di AD nel periodo 2014-2016, stratificati per età**

| | Età 18-44 | Età 45-64 | Età 65-84 | Età ≥85 |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| Numerosità totale, n | 55.641 | 74.514 | 80.255 | 22.985 |
| Femmine | 35.105 (63,1) | 48.399 (65,0) | 50.804 (63,3) | 16.231 (70,6) |
| Età media | 34,2 | 54,1 | 74,7 | 88,8 |
| Livello d'istruzione | | | | |
| Basso | 9.468 (17,0) | 14.574 (19,6) | 23.108 (28,8) | 11.113 (48,3) |
| Medio | 12.965 (23,3) | 14.067 (18,9) | 16.275 (20,3) | 3.004 (13,1) |
| Alto | 21.171 (38,0) | 29.879 (40,1) | 30.496 (38,0) | 6.929 (30,1) |
| Sconosciuto | 12.037 (21,6) | 15.994 (21,5) | 10.376 (12,9) | 1.939 (8,4) |
| Classe di reddito | | | | |
| 0-36 | 40.548 (72,9) | 47.219 (63,4) | 13.723 (17,1) | 3.487 (15,2) |
| 36-70 | 6.087 (10,9) | 13.919 (18,7) | 11.266 (14,0) | 1.123 (4,9) |
| 70-100 | 875 (1,6) | 2.362 (3,2) | 1.798 (2,2) | 177 (0,8) |
| 100+ | 1.169 (2,1) | 1.614 (2,2) | 1.080 (1,3) | 174 (0,8) |
| Sconosciuto | 6.962 (12,5) | 9.400 (12,6) | 52.388 (65,3) | 18.024 (78,4) |
| ASL di residenza | | | | |
| Centro | 22.130 (39,8) | 30.521 (41,0) | 34.628 (43,1) | 10.950 (47,6) |
| Nord-Ovest | 21.282 (38,2) | 28.160 (37,8) | 29.140 (36,3) | 7.370 (32,1) |
| Sud-Est | 11.558 (20,8) | 15.420 (20,7) | 16.181 (20,2) | 4.541 (19,8) |
| Sconosciuto | 671 (1,2) | 413 (0,6) | 306 (0,4) | 124 (0,5) |
| Anno di inizio terapia | | | | |
| 2014 | 23.486 (42,2) | 31.330 (42,0) | 32.890 (41,0) | 9.249 (40,2) |
| 2015 | 17.129 (30,8) | 22.995 (30,9) | 25.134 (31,3) | 7.232 (31,5) |
| 2016 | 15.026 (27,0) | 20.189 (27,1) | 22.231 (27,7) | 6.504 (28,3) |

Tabella 2 (segue)**Caratteristiche demografiche e persistenza al trattamento nei nuovi utilizzatori di AD nel periodo 2014-2016, stratificati per età**

| | Età 18-44 | Età 45-64 | Età 65-84 | Età ≥85 |
|---|------------------|------------------|------------------|----------------|
| Tipo antidepressivo | | | | |
| SSRI | 41.684 (74,9) | 54.087 (72,6) | 52.636 (65,6) | 10.249 (44,6) |
| Triciclici | 6.799 (12,2) | 7.721 (10,4) | 5.658 (7,1) | 844 (3,7) |
| Altri | 7.158 (12,9) | 12.706 (17,1) | 21.961 (27,4) | 11.892 (51,7) |
| Profilo psichiatrico* | | | | |
| Depressione | 222 (0,4) | 387 (0,5) | 522 (0,7) | 131 (0,6) |
| Altri disturbi psichiatrici | 11.088 (19,9) | 10.316 (13,8) | 7.545 (9,4) | 1.842 (8,0) |
| Comorbidità** | | | | |
| Diabete mellito | 609 (1,1) | 4.131 (5,5) | 12.861 (16,0) | 3.383 (14,7) |
| Ictus | 1.320 (2,4) | 3.151 (4,2) | 10.554 (13,2) | 4.732 (20,6) |
| Infarto | 81 (0,1) | 1.244 (1,7) | 4.134 (5,2) | 1.687 (7,3) |
| Cancro | 3.900 (7,0) | 12.972 (17,4) | 18.908 (23,6) | 4.925 (21,4) |
| Abuso di sostanze | 1.219 (2,2) | 1.212 (1,6) | 351 (0,4) | 37 (0,2) |
| Analisi della persistenza nei primi sei mesi | | | | |
| Interruzione subito dopo la prima dispensazione | 25.052 (45,0) | 34.792 (46,7) | 35.936 (44,8) | 9.239 (40,2) |
| Almeno due dispensazioni con discontinuità' | 5.207 (9,4) | 7.111 (9,5) | 9.377 (11,7) | 4.099 (17,8) |
| Interruzione tra ultima dispensazione e fine osservazione | 8.560 (15,4) | 10.844 (14,6) | 10.816 (13,5) | 3.039 (13,2) |
| Trattamento senza interruzioni | 16.822 (30,2) | 21.767 (29,2) | 24.126 (30,1) | 6.608 (28,7) |
| Analisi della persistenza nel primo anno | | | | |
| Interruzione subito dopo la prima dispensazione | 22.639 (40,7) | 30.960 (41,5) | 30.971 (38,6) | 7.592 (33,0) |
| Almeno due dispensazioni con discontinuità' | 12.631 (22,7) | 17.876 (24,0) | 22.462 (28,0) | 8.556 (37,2) |
| Interruzione tra ultima dispensazione e fine osservazione | 12.340 (22,2) | 14.757 (19,8) | 12.639 (15,7) | 3.037 (13,2) |
| Trattamento senza interruzioni | 8.031 (14,4) | 10.921 (14,7) | 14.183 (17,7) | 3.800 (16,5) |

* Identificate dalle schede di dimissione ospedaliera, esenzioni e accesso al pronto soccorso e centri di salute mentale durante i 60 giorni precedenti la prima dispensazione di AD.

** Identificate dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO), esenzioni e accesso al pronto soccorso in tutto il periodo precedente alla data di prima dispensazione del farmaco AD.

Tabella 3

Valutazione della persistenza al trattamento negli anni dei soggetti che iniziano la terapia con antidepressivi nel 2014

| | Nuovi utilizzatori di antidepressivi nel 2014 | | | | | |
|-----------------------------|---|---|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | Non persistenti | | | Persistenti per 6 mesi | | |
| | Soggetti con una sola dispensazione | Soggetti che interrompono dopo la prima dispensazione ma riprendono la terapia prima dei sei mesi | Soggetti che interrompono il trattamento prima dei sei mesi | Soggetti persistenti per 6 mesi | Soggetti persistenti per 1 anno | Soggetti persistenti per 2 anni |
| Numerosità totale, n | 39.504 | 9.662 | 13.026 | 27.313 | 14.126 | 7.064 |
| Femmine, n (%) | 25.930 (65,6) | 6.458 (66,8) | 8.342 (64,0) | 17946 (65,7) | 9.396 (66,5) | 4.601 (65,1) |
| Età media | 57,8 | 60,5 | 56,9 | 57,6 | 59,0 | 61,1 |
| Classe d'età, n (%) | | | | | | |
| 18-44 | 10.125 (25,6) | 2.220 (23,0) | 3.570 (27,4) | 7.362 (27,0) | 3.484 (24,7) | 1.455 (20,6) |
| 45-64 | 13.869 (35,1) | 3.071 (31,8) | 4.582 (35,2) | 9.247 (33,9) | 4.543 (32,2) | 2.191 (31,0) |
| 65-84 | 13.171 (33,3) | 3.407 (35,3) | 4.085 (31,4) | 8.962 (32,8) | 5.121 (36,3) | 2.899 (41,0) |
| 85+ | 2.339 (5,9) | 964 (10,0) | 789 (6,1) | 1.742 (6,4) | 978 (6,9) | 519 (7,3) |
| Livello d'istruzione, n (%) | | | | | | |
| Basso | 9.188 (23,3) | 2.590 (26,8) | 3.078 (23,6) | 6.429 (23,5) | 3.510 (24,8) | 1.842 (26,1) |
| Medio | 7.632 (19,3) | 1.934 (20,0) | 2.661 (20,4) | 5.605 (20,5) | 2.891 (20,5) | 1.444 (20,4) |
| Alto | 15.107 (38,2) | 3.730 (38,6) | 5.056 (38,8) | 10.841 (39,7) | 5.551 (39,3) | 2.778 (39,3) |
| Sconosciuto | 7.577 (19,2) | 1.408 (14,6) | 2.231 (17,1) | 4.438 (16,2) | 2.174 (15,4) | 1.000 (14,2) |
| Classe di reddito, n (%) | | | | | | |
| 0-36 | 18.367 (46,5) | 4.834 (50,0) | 6.411 (49,2) | 15.595 (57,1) | 8.068 (57,1) | 3.930 (55,6) |
| 36-70 | 5.733 (14,5) | 1.125 (11,6) | 1.635 (12,6) | 3.398 (12,4) | 1.644 (11,6) | 744 (10,5) |
| 70-100 | 920 (2,3) | 136 (1,4) | 254 (1,9) | 430 (1,6) | 178 (1,3) | 58 (0,8) |
| 100+ | 609 (1,5) | 108 (1,1) | 117 (0,9) | 217 (0,8) | 103 (0,7) | 49 (0,7) |
| Sconosciuto | 13.875 (35,1) | 3.459 (35,8) | 4.609 (35,4) | 7.673 (28,1) | 4.133 (29,3) | 2.283 (32,3) |
| ASL di residenza, n (%) | | | | | | |
| Centro | 16.093 (40,7) | 4.012 (41,5) | 5.564 (42,7) | 12.077 (44,2) | 6.317 (44,7) | 3.178 (45,0) |
| Nord-Ovest | 15.091 (38,2) | 3.685 (38,1) | 4.757 (36,5) | 9.365 (34,3) | 4.759 (33,7) | 2.342 (33,2) |
| Sud-Est | 8.115 (20,5) | 1.917 (19,8) | 2.628 (20,2) | 5.750 (21,1) | 2.987 (21,1) | 1.516 (21,5) |
| Sconosciuto | 205 (0,5) | 48 (0,5) | 77 (0,6) | 121 (0,4) | 63 (0,4) | 28 (0,4) |

| | | | | | | |
|---|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| Tipo di antidepressivo, n (%) | | | | | | |
| SSRI | 27.167 (68,8) | 5.616 (58,1) | 8.594 (66,0) | 21.869 (80,1) | 11.244 (79,6) | 5.566 (78,8) |
| Triciclici | 4.827 (12,2) | 1.262 (13,1) | 1.112 (8,5) | 795 (2,9) | 329 (2,3) | 161 (2,3) |
| Altri | 7.510 (19,0) | 2.784 (28,8) | 3.320 (25,5) | 4.649 (17,0) | 2.553 (18,1) | 1.337 (18,9) |
| Profilo psichiatrico* | | | | | | |
| Altri disturbi psichiatrici | 3.926 (9,9) | 1.673 (17,3) | 2.174 (16,7) | 5.005 (18,3) | 2.693 (19,1) | 1.366 (19,3) |
| Depressione | 148 (0,4) | 104 (1,1) | 108 (0,8) | 258 (0,9) | 135 (1,0) | 70 (1,0) |
| Comorbidità** | | | | | | |
| Diabete mellito | 3.031 (7,7) | 857 (8,9) | 1.019 (7,8) | 2.276 (8,3) | 1.295 (9,2) | 759 (10,7) |
| Ictus | 2.439 (6,2) | 824 (8,5) | 915 (7,0) | 2.195 (8,0) | 1.309 (9,3) | 745 (10,5) |
| Infarto | 898 (2,3) | 259 (2,7) | 302 (2,3) | 713 (2,6) | 420 (3,0) | 234 (3,3) |
| Cancro | 6.307 (16,0) | 1.591 (16,5) | 2.115 (16,2) | 4.299 (15,7) | 2.313 (16,4) | 1.241 (17,6) |
| Abuso di sostanze | 370 (0,9) | 184 (1,9) | 246 (1,9) | 447 (1,6) | 210 (1,5) | 102 (1,4) |
| Traiettorie d'uso degli antidepressivi, n (%) | | | | | | |
| Durante il primo anno | | | | | | |
| Interruzione subito dopo la prima dispensazione | 34.447 (87,2) | | | 139 (0,5) | | |
| Almeno due dispensazioni con discontinuità | 5.057 (12,8) | 9.618 (99,5) | 3.669 (28,2) | 5.613 (20,6) | | |
| Interruzione tra ultima dispensazione e fine osservazione | | | | | | |
| Trattamento senza interruzioni | 20 (0,2) | 9.352 (71,8) | 7.435 (27,2) | | | |
| Durante i primi due anni | 24 (0,2) | 5 (0,0) | 14.126 (51,7) | | | |
| Interruzione subito dopo la prima dispensazione | | | | | | |
| Almeno due dispensazioni con discontinuità | 29.526 (74,7) | | 115 (0,4) | | | |
| Interruzione tra ultima dispensazione e fine osservazione | 9.978 (25,3) | 9.631 (99,7) | 5.542 (42,5) | 12.662 (46,4) | 4.373 (31,0) | |
| Trattamento senza interruzioni | | | | | | |
| Almeno una prescrizione nel terzo anno | 6.358 (16,1) | 4.941 (51,1) | 3.652 (28,0) | 16.395 (60,0) | 10.609 (75,1) | 6.530 (92,4) |

* Identificate dalle schede di dimissione ospedaliera, esenzioni e accesso al pronto soccorso e centri di salute mentale durante i 60 giorni precedenti la prima dispensazione di AD.

** Identificate dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO), esenzioni e accesso al pronto soccorso in tutto il periodo precedente alla data di prima dispensazione del farmaco AD.

Tra i nuovi utilizzatori reclutati nel 2014, sono state osservate le caratteristiche dei pazienti classificati secondo sei diverse modalità di continuità del trattamento con AD. Le prime tre riguardavano i pazienti non persistenti nei primi sei mesi, suddivisi in coloro che avevano ricevuto una sola dispensazione (N=39.504), in coloro che ne avevano ricevute diverse ma con un'interruzione intermedia (N=89.662), e in coloro che avevano interrotto prima della fine dei sei mesi dopo un periodo di continuità (N=13.026). Le successive tre categorie riguardavano i pazienti persistenti al trattamento con AD durante i primi sei mesi (N=27.313), un anno (N=14.126, il 51,7% dei persistenti a sei mesi) e due anni di follow-up (N=7.064, il 26,0% dei persistenti a 6 mesi) (**Tabella 3**). In generale i soggetti non persistenti alla terapia rispetto ai persistenti ricevevano più frequentemente un AD triciclico, erano più frequentemente in carico presso l'ASL Nord-ovest della regione, e meno frequentemente appartenevano alla fascia di reddito più bassa. Quest'ultimo dato ci lascia supporre che parte di questi soggetti in realtà potrebbe aver acquistato il farmaco privatamente senza quindi lasciare traccia nei flussi amministrativi. Il 13% dei soggetti che interrompevano la terapia subito dopo la prima dispensazione la riprendevano durante il primo anno di follow-up, il 25% entro il secondo. Il 16% aveva una dispensazione nel terzo anno. Per questi pazienti è possibile ipotizzare un uso degli AD sporadico e potenzialmente inappropriato o per indicazioni *off-label*. Uno scenario differente può essere ipotizzato per i restanti pazienti non persistenti nei primi sei mesi di follow-up. Infatti, oltre il 51% dei soggetti che nel primo semestre interrompevano la terapia per poi riprenderla ricevevano una dispensazione durante il terzo anno. I 13.026 pazienti trattati con AD ma che interrompevano la terapia prima della fine del semestre, la riprendevano durante il primo anno di follow-up (28%), e questa proporzione arriva al 42% entro il secondo. Durante il terzo anno il 28% aveva un'ulteriore dispensazione. Gli andamenti temporali sopra descritti che evidenziano un utilizzo di AD intermittente potrebbero essere in parte spiegati da una scarsa aderenza alla terapia della depressione maggiore, che generalmente si manifesta nuovamente a cadenze regolari, o da un utilizzo improprio di questi farmaci per il trattamento di forme di depressione minore, per le quali il trattamento farmacologico non è raccomandato. Tuttavia, sono inoltre da tenere in considerazione possibili utilizzi degli AD in condizioni diverse dalla depressione, in parte *off-label*, come la gestione di disturbi del sonno, emicrania, dolore neuropatico, disturbi somatoformi, enuresi notturna, sindrome dell'intestino irritabile [6], i quali si associano a modalità di utilizzo differenti.

I soggetti persistenti alla terapia durante il follow-up generalmente avevano più frequentemente un reddito basso (0-36 mila euro), erano più frequentemente in

carico presso l'ASL Centro e iniziavano più frequentemente la terapia con un SSRI (oltre il 78% dei trattati). In generale, è stata osservata una riduzione significativa dei pazienti persistenti alla terapia con l'aumentare del periodo di follow-up considerato, passando così dai 27.313 pazienti persistenti nei primi sei mesi ai 7.064 soggetti persistenti nei due anni. È interessante notare come la percentuale dei pazienti che ricevevano una dispensazione anche nel terzo anno aumentava insieme alla durata della persistenza al trattamento. Infatti, i pazienti con almeno una dispensazione nel terzo anno di follow-up erano il 60% tra i soggetti persistenti nel primo semestre e il 92% di quelli persistenti nell'intero biennio. La preponderanza di soggetti anziani tra i pazienti persistenti agli AD è da ricondursi alla necessità di tempi di trattamento più lunghi, possibilmente dovuti alla persistenza del disturbo depressivo spesso secondario a malattie croniche invalidanti tipiche di questa fascia d'età.

Ulteriori sviluppi

Questo studio basato su dati amministrativi potrebbe essere facilmente replicato anche in altre realtà italiane. Questo permetterebbe un confronto all'interno del territorio nazionale, consentendo di mettere in luce eventuali differenze nella frequenza d'uso dei farmaci antidepressivi tra le varie regioni. Queste informazioni possono essere la base per interventi tesi a migliorare l'appropriatezza d'uso di questi farmaci.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

In linea con l'epidemiologia della malattia depressiva e le raccomandazioni sul trattamento farmacologico, nel periodo di osservazione considerato, il trattamento con farmaci antidepressivi è stato iniziato in Toscana più frequentemente in pazienti di sesso femminile e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono risultati essere i farmaci di prima scelta per quasi i due terzi dei pazienti. La maggior parte dei pazienti non utilizzava i farmaci antidepressivi con continuità durante i primi sei mesi (85% circa) e circa la metà di questi interrompeva il trattamento dopo la prima dispensazione di farmaco. Tuttavia, parte di chi non era persistente durante i primi sei mesi riprendeva successivamente la terapia nel corso del primo, secondo o terzo anno. Queste modalità d'utilizzo potrebbero essere riconducibili a un uso inappropriato dei farmaci antidepressivi in pazienti che non necessitavano realmente di tali farmaci, a una possibile ricaduta successiva ad un periodo iniziale di miglioramento del quadro clinico, o a un utilizzo *off-label*. Infine, solo una percentuale molto piccola di soggetti risultava essere stata persistente al trattamento per due anni, ma quasi tutti costoro avevano ulteriori prescrizioni durante il terzo anno, un comportamento che potrebbe rispecchiare una condizione di possibile cronicizzazione della patologia depressiva.

Riferenze

1. World Health Organization (2018). Depression, URL: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
2. Ministero della Salute (2013) Depressione. URL:http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=164&area=Disturbi_psichici. Accesso: 15/11/2018.
3. NICE (2018). Depression in adults: recognition and management. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG90>.
4. NICE (2011). National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/resources/generalised-anxiety-disorder-and-panic-disorder-in-adults-management-pdf-35109387756997>.
5. Tonks, A (2003). Treating generalised anxiety disorder. *Bmj*, 326(7391), 700-702. doi:10.1136/bmj.326.7391.700.
6. Mercier A A-A, I Lebeau J P, Schuers M, Boulet P, Hermil JL, Van Royen P, Peremans L (2013). Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. *BMC Fam Pract*, 14, 55. doi:10.1186/1471-2296-14-55
7. OSmed (2017). Agenzia italiana del Farmaco (AIFA), L'uso dei farmaci in Italia, rapporto nazionale anno 2017. Osservatorio nazionale sull'impiego dei farmaci-OsMed. Sezione 3. Data consultazione: 18/09/2018.
8. WHO. WHO-Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Data consultazione: 18/09/2018.
9. Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi E, Clo M, Tarricone I, Menchetti M, & De Ponti F (2013). Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. *Eur J Clin Pharmacol*, 69(12), 2095-2101. doi:10.1007/s00228-013-1567-8
10. Trifiro G, Tillati S, Spina E, Ferrajolo C, Alacqua M, Aguglia E, Rizzi L, Caputi A P, Cricelli C, Samani F (2013). A nationwide prospective study on prescribing pattern of antidepressant drugs in Italian primary care. *Eur J Clin Pharmacol*, 69(2), 227-236. doi:10.1007/s00228-012-1319-1

Come vengono utilizzati i farmaci antiepilettici in Toscana? Il rischio di ospedalizzazione e/o accesso al Pronto soccorso per qualsiasi causa e per eventi legati al loro utilizzo tra i pazienti in trattamento con farmaci di marca è diverso da quello dei pazienti in trattamento con generici?

SEZIONE 10

SICUREZZA DI ANTIEPILETTICI DI MARCA E GENERICI

10. SICUREZZA DI ANTIEPILETTICI DI MARCA E GENERICI

*Ersilia Lucenteforte, Laura Baglietto, Marco Tuccori, Università di Pisa
Rosa Gini, Eleonora Cei, Agenzia Regionale di Sanità della Toscana
Alessandra Bettiol, Alfredo Vannacci, Università di Firenze*

DOMANDA

Come vengono utilizzati i farmaci antiepilettici in Toscana? Il rischio di ospedalizzazione e/o accesso al Pronto soccorso per qualsiasi causa e per eventi legati al loro utilizzo tra i pazienti in trattamento con farmaci di marca è diverso da quello dei pazienti in trattamento con generici?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'epilessia è una patologia neurologica che colpisce 50 milioni di persone nel mondo e, di questi, circa 40 milioni nei paesi in via di sviluppo. Anche se i farmaci antiepilettici (AED) non sono generalmente considerati costosi, la grande quantità di prescrizioni dispensate rende la spesa complessiva elevata [1]. La sicurezza, l'aderenza alla terapia e il costo dei farmaci hanno posto l'attenzione scientifica sul concetto di equivalenza clinica e sul ruolo dei medicinali generici. Una revisione sistematica condotta su 68 studi ha concluso che la sostituzione dei AED di marca con i generici potrebbe determinare potenziali problemi di bioequivalenza, fallimento della terapia farmacologica, insorgenza di reazioni avverse e aumento della frequenza delle crisi epilettiche [2]. Alcuni studi hanno riportato reazioni avverse in seguito all'utilizzo di farmaci generici, principalmente a causa delle differenze nella biodisponibilità.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Il protocollo di studio (EU PAS Register Number EUPAS24224) è disponibile sul sito dell'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) [3].

Identificazione della coorte

Disegno dello studio: Studio osservazionale su tutti i nuovi utilizzatori di AED (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC, N03*) nell'anno 2015 della Regione Toscana.

Criteria di inclusione: Sono inclusi tutti i soggetti con almeno una prescrizione di AED (prescrizione indice) e almeno 365 giorni di osservazione antecedenti la prima prescrizione (periodo di *look-back*). La data della prima prescrizione di AED è stata considerata come data d'ingresso del soggetto nella coorte (data indice).

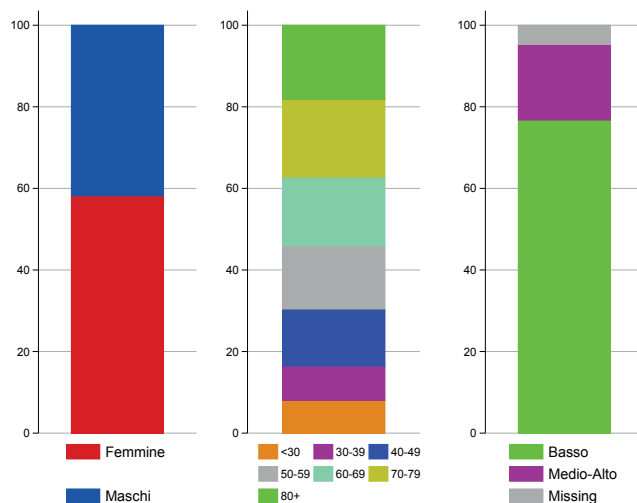
Criteria di esclusione: Sono esclusi tutti i soggetti con una prescrizione di AED nel periodo di *look-back* (*new users design*) e i soggetti con neoplasia, ovvero soggetti con una prescrizione di antineoplastici oppure con un'ospedalizzazione con diagnosi primaria o secondaria di cancro.

Nel 2015 in Toscana abbiamo individuato 36.423 nuovi utilizzatori di AED; di questi, 35.915 avevano almeno 365 giorni di osservazione antecedenti la prima prescrizione di AED. Dopo aver escluso i soggetti con neoplasia (3.987), abbiamo incluso nella coorte 31.928 soggetti.

Caratterizzazione della coorte

La maggior parte dei soggetti era femmina (58%, **Figura 1**), prevalentemente di età superiore ai 60 anni (54%) e con un basso livello socioeconomico (77%).

Figura 1
Distribuzione (%) del genere, dell'età e del livello socioeconomico



La differenza fra la proporzione di femmine e maschi aumentava nelle fasce di età più elevate (66% vs 34% dopo gli 80 anni).

Dal momento che diversi farmaci antiepilettici possono essere anche prescritti come stabilizzanti dell'umore, per stimare la possibile indicazione d'uso dei farmaci AED, i soggetti con una prescrizione di etosuccimide, rufinamide, eslicarbazepina acetato, zonisamide, stiripentolo, lacosamide, retigabina e perampanel, nell'anno successivo alla prescrizione indice, sono stati considerati come epilettici. I soggetti con prescrizioni differenti da quelle sopra citate sono stati considerati epilettici se avevano una ospedalizzazione, in diagnosi primaria e secondaria, per epilessia nel periodo di *look-back*, e con disturbi psichiatrici se avevano una corrispondente ospedalizzazione. I soggetti che non rientrano nei precedenti due casi sono stati considerati epilettici se avevano un'esenzione nel periodo di *look-back* per epilessia, e con disturbi psichiatrici se avevano una corrispondente esenzione. Infine, per i soggetti non ancora classificati è stato impiegato l'algoritmo (**Figura 2**) proposto da Naldi et al (2016) [4].

La maggior parte dei soggetti della nostra coorte risultava epilettico (73%; **Figura 3**). Per quanto riguarda le altre patologie, il 14% dei soggetti aveva altre comorbidità cardiache, il 12% aveva disturbi del sistema nervoso centrale, il 9% aveva ipertensione, il 7% aveva diabete, il 2% aveva insufficienza renale e l'1% aveva disturbi da uso di sostanze.

Figura 2
Algoritmo utilizzato per determinare l'indicazione d'uso

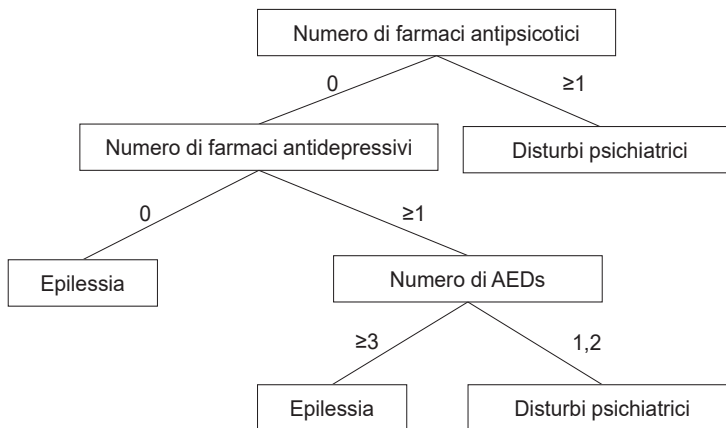
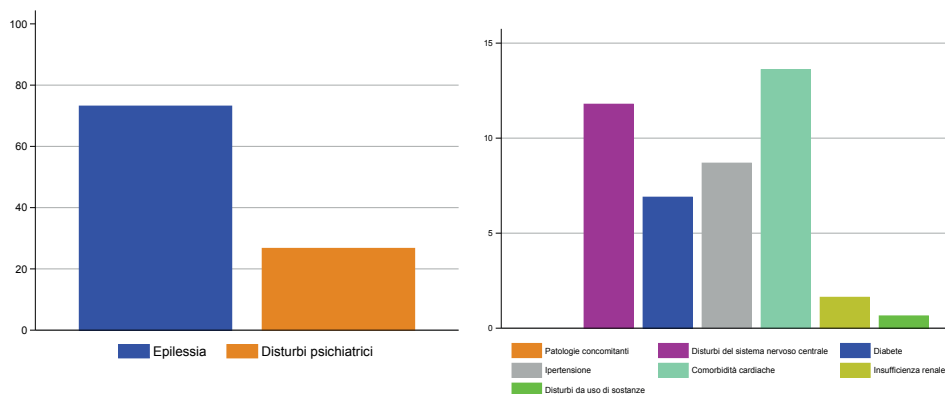


Figura 3
Distribuzione (%) dell'indicazione d'uso e delle patologie concomitanti



Variabili in studio

Primo AED: La prima prescrizione è stata categorizzata in una delle seguenti classi mutuamente esclusive: i) AED di marca senza generico disponibile nel 2015; ii) AED di marca; iii) AED generico; iv) concomitanza di due o più principi attivi come prescrizione indice.

Il 74,4% dei soggetti della coorte aveva una prima prescrizione di AED di marca, mentre il 17,7% di generico (**Tabella 1**). La distribuzione della tipologia della prima prescrizione era significativamente diversa tra maschi e femmine, con una percentuale di prescrizione di AED di marca maggiore fra le femmine rispetto ai maschi.

Tabella 1
Distribuzione (N, %) della prescrizione indice nell'intera coorte e stratificato per genere

| Prima prescrizione di AED | Totale | Femmine | Maschi | p |
|--|----------------|---------------|---------------|-------|
| Di marca senza generico disponibile ^a | 2.096 (6,6%) | 1.229 (6,6%) | 867 (6,5%) | 0,008 |
| Di marca ^b | 23.859 (74,7%) | 1.938 (75,1%) | 9.921 (74,3%) | |
| Generico ^b | 5.636 (17,7%) | 3.234 (17,4%) | 2.402 (18,0%) | |
| Concomitanza di due o più principi attivi | 337 (1,1%) | 168 (0,9%) | 169 (1,3%) | |

^a Principi attivi con generico non disponibile: barbiturici e derivati (primidone), derivati dell'idantoina (fenitoina combinazioni), derivati della succinimide (etosuccinimide), derivati delle benzodiazepine (clonazepam), derivati della carbossamide (rufinamide, eslicarbazepina), derivati degli acidi grassi (valpromide, acido amminobutirrico, vigabatrin, tiagabina), altri antiepilettici (sultiame, felbamato, zonisamide, lacosamide, perampanel).

^b Principi attivi con generico disponibile: barbiturici e derivati (fenobarbital, barbexalone), derivati dell'idantoina (fenitoina, fosfenitoina), derivati della carbossamide (carbamazepina, oxcarbazepina), derivati degli acidi grassi (acido valproico), altri antiepilettici (lamotrigina, topiramato, gabapentin, levetiracetam, pregabalin).

Al fine di concentrare l'attenzione sul confronto marca/generico, i soggetti appartenenti alla categoria "AED di marca senza generico disponibile nel 2015" e alla categoria "concomitanza di due o più principi attivi come prescrizione indice", non sono stati considerati nelle analisi che seguono.

Passaggio tra farmaco generico e di marca: Se un soggetto ha la prescrizione indice categorizzata come farmaco di marca (B) e successivamente ha una prescrizione di generico con lo stesso principio attivo, questo è stato categorizzato come "passaggio da B a G" (primo *switch*). Analogamente è stato categorizzato il "passaggio da G a B". Se un soggetto è stato categorizzato "passaggio da B a G" e successivamente ha una prescrizione di farmaco di marca con lo stesso principio attivo, questo è stato categorizzato come "passaggio da B a G a B" (*switch-back*). Analogamente è stato definito il passaggio "passaggio da G a B a G".

Passaggio di principio attivo: Se un soggetto, dopo la prescrizione indice, ha una prescrizione con un differente principio attivo, questo è stato categorizzato come *class-switch*.

Considerando solo i soggetti che avevano come farmaco indice un AED di marca e generico (29.495 soggetti in totale), i farmaci più prescritti risultavano essere i farmaci di terza generazione (altri antiepilettici 72,0%; **Tabella 2**), seguiti dai derivati degli acidi grassi (21,2%). La percentuale di soggetti con una prescrizione indice con un AED di terza generazione era più alta per le femmine (74,6%), mentre quella dei derivati degli acidi grassi era più alta per i maschi (24,8%). Chi inizia il trattamento con un AED di marca, passava nel 5,8% dei casi a generico e tra questi il 36,7% ritornava a generico. Chi, invece, inizia il trattamento con un AED generico, passava nel 14,6% dei casi a farmaco di marca e tra questi il 25,3% ritornava ad un generico. Il passaggio ad un altro principio attivo era del 4,8% per i soggetti che iniziavano con farmaco di marca e 7,1% per i soggetti che iniziavano con generico.

Outcome in studio

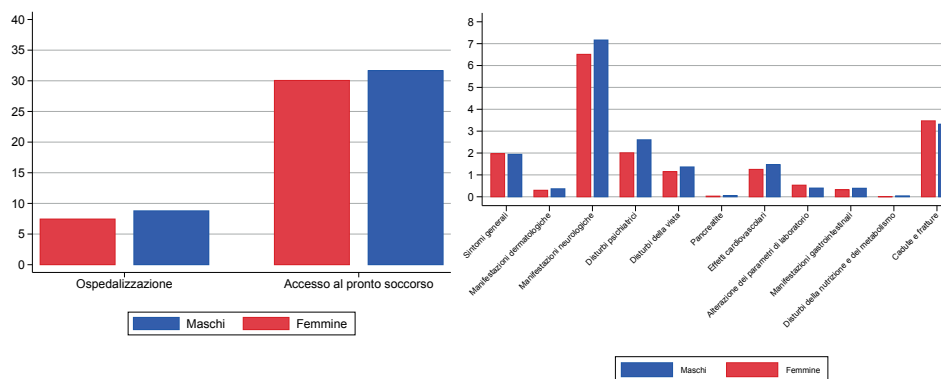
L'outcome di interesse era l'accesso in Pronto soccorso od ospedalizzazione per qualsiasi causa nel *follow-up*. Tra questi accessi/ospedalizzazioni sono stati poi considerati quelli legati all'utilizzo di AED, ovvero: autolesionismo e/o suicidio, manifestazioni dermatologiche, manifestazioni neurologiche, disturbi psichiatrici, disturbi della vista, pancreatite, effetti cardiovascolari, alterazione dei parametri di laboratorio, manifestazioni gastrointestinali, disturbi della nutrizione e del metabolismo, sintomi generali, cadute e fratture e incidenti stradali.

L'8% della coorte totale aveva avuto un'ospedalizzazione per qualsiasi causa e il 31% un accesso al Pronto soccorso per qualsiasi causa. Queste percentuali erano leggermente più basse nelle femmine rispetto ai maschi (7% vs 9% e 30% e 32%, rispettivamente, **Figura 4**). Gli eventi avversi più frequentemente riportati erano le manifestazioni neurologiche (6,5% per le femmine e 7,2% per i maschi), cadute e fratture (3,5% e 3,3%), disturbi psichiatrici (2,0% e 2,6%) e sintomi generali (2,0% e 1,9%).

Tabella 2
Distribuzione (N, %) della prima classe farmacologica prescritta e degli switch nell'intera coorte dei soggetti che utilizzano farmaci di marca e generici e stratificata per genere

| | Totale | Femmine | Maschi | p |
|--|----------------|----------------|---------------|--------|
| Principio attivo della prima prescrizione di AED | | | | |
| Barbiturici e derivati | 493 (1,7%) | 283 (1,6%) | 210 (1,7%) | <0,001 |
| Derivati dell'idantoina | 107 (0,4%) | 47 (0,3%) | 60 (0,5%) | |
| Derivati della carbossamide | 1.426 (4,8%) | 855 (5,0%) | 571 (4,6%) | |
| Derivati degli acidi grassi | 6.243 (21,2%) | 3.181 (18,5%) | 3.062 (24,8%) | |
| Altri antiepilettici | 21.226 (72,0%) | 12.806 (74,6%) | 8.420 (68,3%) | |
| Switch | | | | |
| da B a G | 1.378 (5,8%) | 781 (5,6%) | 597 (6,0%) | 0,186 |
| da G a B | 821 (14,6%) | 448 (13,9%) | 373 (15,5%) | 0,084 |
| Switch-back | | | | |
| da B a G a B | 506 (36,7%) | 296 (37,9%) | 210 (35,2%) | 0,326 |
| da G a B a G | 208 (25,3%) | 110 (24,6%) | 98 (26,3%) | 0,629 |
| Class-switch | | | | |
| per chi inizia con farmaco di marca | 1.152 (4,8%) | 668 (4,8%) | 484 (4,9%) | 0,784 |
| per chi inizia con farmaco generico | 399 (7,1%) | 284 (7,7%) | 151 (6,3%) | 0,051 |

Figura 4
Distribuzione (%) delle ospedalizzazioni e accessi in Pronto soccorso per qualsiasi causa e per eventi avversi legati all'utilizzo di AED



Sicurezza comparativa tra farmaco di marca e generico

I soggetti che avevano una prima prescrizione con AED generico sono stati appaiati (*matching*) a 4 soggetti che avevano una prima prescrizione con farmaco di marca, utilizzando il *propensity score* (PS) *matching* [5] e applicando il metodo *Nearest Neighbor Matching* che consiste nell'abbinare ogni individuo di un gruppo con un altro dell'altro gruppo che presenta lo score numerico più vicino; la soglia di distanza al di sopra della quale il candidato per l'abbinamento risulta scartato (*caliper*) è stata scelta pari a 0,2. Tutte le variabili incluse nel PS *matching* risultavano bilanciate nei due gruppi risultanti dal *matching* (*standardized mean difference* - SMD, <0,1; **Tabella 3**) tranne che per l'indicazione d'uso.

Tabella 3
Distribuzione (N, %) e bilanciamento (SMD) delle variabili inserite nel PS dopo l'appaiamento

| | Di marca | Generico | SMD |
|---|---------------|---------------|--------|
| Totale | 21.788 | 5.447 | |
| Genere Maschile, N(%) | 9.393 (43,1) | 2.311 (42,4) | 0,014 |
| Età, media (deviazione standard) | 59,03 (19,83) | 59,09 (19,26) | 0,003 |
| Livello socio economico, N(%) | | | 0,024 |
| Basso | 16.948 (77,8) | 4.256 (78,1) | |
| Medio/Alto | 4.532 (20,8) | 1.101 (20,2) | |
| missing | 308 (1,4) | 90 (1,7) | |
| Uso di AED per disturbi psichiatrici, N(%) | 5.664 (26,0) | 1.724 (31,7) | 0,125 |
| Comorbidità | | | |
| Disturbi del sistema nervoso centrale | 2.343 (10,8) | 671 (12,3) | 0,049 |
| Diabete | 1.433 (6,6) | 365 (6,7) | 0,005 |
| Ipertensione | 1.722 (7,9) | 445 (8,2) | 0,010 |
| Altre comorbidità cardiache | 2.777 (12,7) | 713 (13,1) | 0,010 |
| Insufficienza renale | 305 (1,4) | 76 (1,4) | <0,001 |
| Abuso di alcol/droghe o malattie legate all'utilizzo di alcol | 132 (0,6) | 49 (0,9) | 0,034 |

Dopo aver escluso i soggetti che passano da farmaco di marca a generico e viceversa, i soggetti sono stati seguiti dalla data indice fino alla prima data tra: i) fine del periodo di copertura dell'ultima prescrizione; ii) uscita dal database; iii) decesso; iv) prescrizione di un AED con un codice ATC differente da quello della prescrizione indice; oppure v) outcome di interesse.

Al fine di comparare il rischio dell'outcome di interesse tra farmaco di marca e generico sono stati utilizzati modelli di Cox aggiustati per indicazione d'uso (epilessia vs disturbi psichiatrici), e principio attivo del farmaco indice. Rispetto al solo utilizzo di AED di marca, chi utilizzava generici aveva un rischio di ospedalizzazione/accesso al Pronto soccorso per qualsiasi causa comparabile (hazard ratio, - HR=0,95; intervallo di confidenza - IC - al 95%: 0,83-1,08; **Tabella 4**).

Tabella 4**Distribuzione (N, %) e rischio di ospedalizzazione e/o accesso in Pronto soccorso per qualsiasi causa e per eventi legati all'utilizzo di AED**

| | Eventi, N(%) | Totale | HR (IC 95%) |
|---------------------------------------|--------------|--------|------------------|
| Per qualsiasi causa | | | |
| Utilizzo di solo AED di marca | 1.449 (7,6) | 20.520 | riferimento |
| Utilizzo di solo AED generico | 274 (6,2) | 4.660 | 0,95 (0,83-1,08) |
| Per eventi legati all'utilizzo di AED | | | |
| Utilizzo di solo AED di marca | 644 (3,2) | 22.575 | riferimento |
| Utilizzo di solo AED generico | 115 (2,5) | 4.660 | 0,92 (0,75-1,13) |

I rischi erano consistenti nei differenti strati di indicazione d'uso: per i soggetti con disturbi psichiatrici erano 0,94 (0,75-1,19) per l'ospedalizzazione e/o accesso al Pronto soccorso per tutte le cause e 1,00 (0,73-1,38) per motivi legati all'utilizzo di AED; per i soggetti epilettici erano 0,96 (0,82-1,13) e 0,88 (0,68-1,15), rispettivamente.

Lo studio risente di molti limiti dovuti al disegno dello studio in sé (osservazionale, retrospettivo) e il più importante punto di forza, invece, deriva dalla natura del campione, essendo un campione non selezionato di tutti i nuovi utilizzatori di AED di un'intera Regione, la Toscana.

Risposta

Nel 2015, in Toscana, i farmaci AED generici erano scarsamente utilizzati (17,7%) e, non poco frequentemente (14,6%), chi iniziava con un generico passava al farmaco di marca, anche se gli stessi soggetti, altrettanto frequentemente (25,3%), ritornavano al generico. Il passaggio di principio attivo era risultato più frequente nei soggetti che iniziavano il trattamento con un generico rispetto al farmaco di marca (7,1% vs 54,8%). Il nostro studio ha confermato un profilo di sicurezza simile per i farmaci generici e di marca in termini di accesso al Pronto soccorso o ospedalizzazione per qualsiasi causa e per eventi legati all'utilizzo di AED.

Referenze

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
2. Atif M, Azeem M, Sarwar MR. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. *Springerplus*. 2016 Feb 25;5:182. doi: 10.1186/s40064-016-1824-2. eCollection 2016.
3. Lucenteforte E, et al. Pattern of use and safety profile of branded vs generic antiepileptic drugs. Protocollo di studio osservazionale registrato al link <http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/fullProtocol/24283>.
4. Jacob L, Hamer HM, Kostev K. Adherence to antiepileptic drugs in children and adolescents: A retrospective study in primary care settings in Germany. *Epilepsy Behav*. Oct 2017;75:36-41.
5. Naldi I, Piccinni C, Mostacci B, et al. Prescription patterns of antiepileptic drugs in young women: development of a tool to distinguish between epilepsy and psychiatric disorders. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. Jul 2016;25(7):763-769.

Con quale frequenza
i bambini vaccinati
in Toscana
contro la pertosse
dal 2014 al 2017
hanno sperimentato
come effetti avversi febbre,
ipotonia/irresponsività
e pianto persistente?

È possibile monitorare
questi ed altri eventi
avversi ai vaccini
in tempo reale?

SEZIONE 11

MONITORAGGIO IN TEMPO REALE DELLA SICUREZZA DEI VACCINI: L'ESPERIENZA DEL PROGETTO **ADVANCE** NEL VACCINO CONTRO LA PERTOSSE

11. MONITORAGGIO IN TEMPO REALE DELLA SICUREZZA DEI VACCINI: L'ESPERIENZA DEL PROGETTO ADVANCE NEL VACCINO CONTRO LA PERTOSSE

Rosa Gini, Claudia Bartolini, Giuseppe Roberto, Agenzia regionale di sanità

Kaatje Bollaerts, Tom De Smedt, Maria Alexandridou, P95, Belgio

Miriam Sturkenboom, Caitlin Dodd, Ospedale Accademico Universitario di Utrecht, Paesi Bassi

Daniel Weibel, Erasmus Medical Center, Paesi Bassi

Marco Villa, ATS della Val Padana

DOMANDA

Con quale frequenza i bambini vaccinati in Toscana contro la pertosse dal 2014 al 2017 hanno sperimentato come effetti avversi febbre, ipotonia/irresponsività e pianto persistente? E' possibile monitorare questi ed altri eventi avversi ai vaccini in tempo reale?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La pertosse è una malattia infettiva del tratto respiratorio causata dal batterio *Bordetella pertussis*. I sintomi includono parossismi di tosse che durano normalmente tra una e sei settimane [1, 2]. Contro la pertosse da *Bordetella pertussis* sono disponibili diversi tipi di vaccino. Attualmente in Toscana viene somministrato ai bambini in età prescolare un vaccino acellulare, in tre dosi. La sicurezza di questo vaccino è stata studiata soprattutto in termini comparativi rispetto al vaccino cellulare, e ha mostrato un rischio inferiore degli eventi avversi studiati, tra cui febbre, ipotonia/irresponsività e pianto persistente [3-5].

A partire dal 2013 il consorzio pubblico-privato Innovative Medicines Initiative ha sostenuto il progetto Accelerated development of vaccine benefit-risk collaboration in Europe (Collaborazione per lo sviluppo rapido della stima rischio-beneficio dei vaccini in Europa), noto con l'acronimo ADVANCE [6, 7]. Il progetto ha l'obiettivo di sviluppare e testare sistemi per il monitoraggio tempestivo del rapporto rischio-beneficio dei vaccini, e per tutto il corso del progetto ha utilizzato la pertosse come caso di studio; i risultati intermedi sono disponibili sul suo sito web [6] e in corso di pubblicazione sulla rivista *Vaccine*. Il progetto si concluderà nella primavera 2019. L'Agenzia regionale di sanità della Toscana è partner del progetto e ha partecipato principalmente portando contributi metodologici e agli aspetti etici.

Nella sua fase finale il progetto ha posto attenzione sulla possibilità di sviluppare strumenti per il monitoraggio in tempo reale degli eventi avversi ai vaccini. Ancora una volta la pertosse è stata il caso di studio e sono stati sviluppati i metodi per monitorare alcuni eventi avversi a breve termine, tra cui febbre, ipotonia/irresponsività e pianto persistente. A questo esperimento ARS ha partecipato con i dati amministrativi regionali, in modo da verificarne l'utilità per questi fini, anche in comparazione con altri centri di ricerca italiani ed europei. All'attività hanno partecipato, oltre all'ARS: l'istituto danese Statens Serum Institut, il centro di ricerca associato all'agenzia regolatoria spagnola, Database for Pharmacoepidemiological Research in Primary Care, l'Università del Surrey nel Regno Unito, con accesso a un database nazionale di assistenza primaria chiamato The Royal College of General Practitioners, e l'Agenzia di Tutela della Salute della Val Padana (ex Azienda Sanitaria Locale della provincia di Cremona).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

La popolazione di studio era composta da tutti i bambini registrati nei database dei cinque centri di ricerca partecipanti a questa attività del progetto. I dati dei bambini sono stati analizzati dal momento in cui essi venivano registrati nel database fino al sesto compleanno o all'uscita dal database. L'esposizione di interesse era il vaccino acellulare contro la pertosse, sia che fosse somministrato da solo che come parte di un vaccino multivalente, ed è stata classificata come esposizione alla prima, seconda o terza dose. Gli esiti di interesse erano, tra gli altri, febbre, ipotonia/irresponsività e pianto persistente, e in questa scheda descriveremo solo questi tre, per brevità. Il rischio di febbre è stato indagato fino a tre giorni dopo la somministrazione del vaccino, quello di ipotonia/irresponsività fino a due giorni, quello di pianto nel giorno del vaccino solamente. Come riferimento per la comparazione del rischio è stato considerato il periodo dal decimo al quindicesimo giorno dopo ciascuna vaccinazione di ciascun bambino. Nel database dell'ARS gli esiti sono stati estratti dagli accessi al pronto soccorso e dai ricoveri, mentre in ciascuno degli altri database la sorgente è stata diversa, a seconda delle caratteristiche dei dati.

In ogni settimana di studio è stato calcolato il tasso di incidenza cumulativo di ciascun evento nel periodo di esposizione (specifico per evento) e nel periodo di riferimento, con intervallo di confidenza di Poisson esatto al 95%.

Inizialmente è stata eseguita la stima dal 1 gennaio 2014 al 31 dicembre 2016, e successivamente in ogni database sono state eseguite numerose estrazioni, man mano che i dati si rendevano disponibili.

A ogni estrazione i dati sono stati elaborati all'interno di ciascuno dei 5 database e i risultati aggregati (numero di esposti, numero di casi, tempi-persona, per ogni settimana, dose e classe di età) sono stati trasmessi all'istituto belga P95, che li ha resi disponibili su di un cruscotto - pubblicato in un sito web accessibile previa registrazione - realizzato con la tecnologia open source Shiny, che consente di navigare i dati in maniera del tutto semplice e intuitiva. Nelle **Figure 1, 2 e 3** sono mostrati i dati dell'ARS relativi alla dose 1 così come appaiono nel cruscotto.

L'ARS ha potuto sottomettere dati in due occasioni, perché riceve aggiornamenti trimestrali. Altri database sono stati in grado di inviare i dati settimanalmente e al termine dello studio, nel luglio 2018, i dati erano aggiornati a fine giugno.

Figura 1
Un'immagine del cruscotto per la reazione avversa febbre riferita alla dose 1.

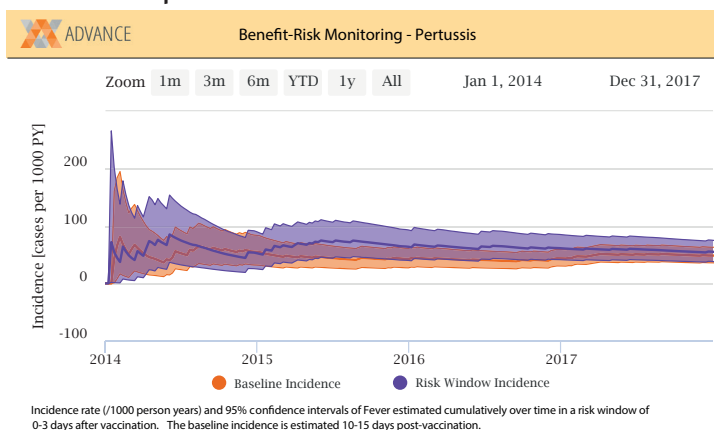


Figura 2
Un'immagine del cruscotto per la reazione avversa ipotonia/irresponsività riferita alla dose 1.

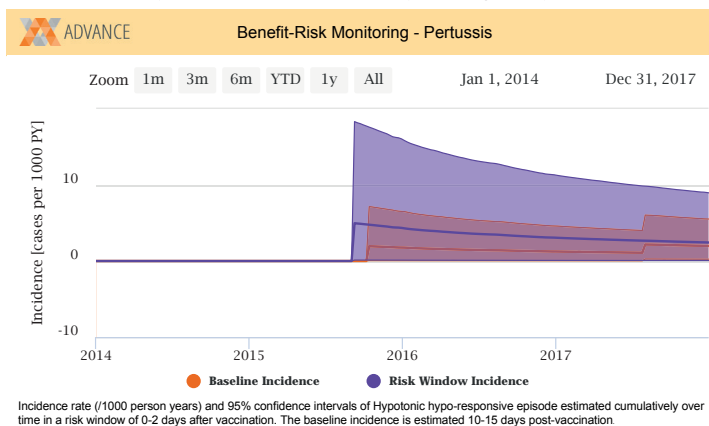
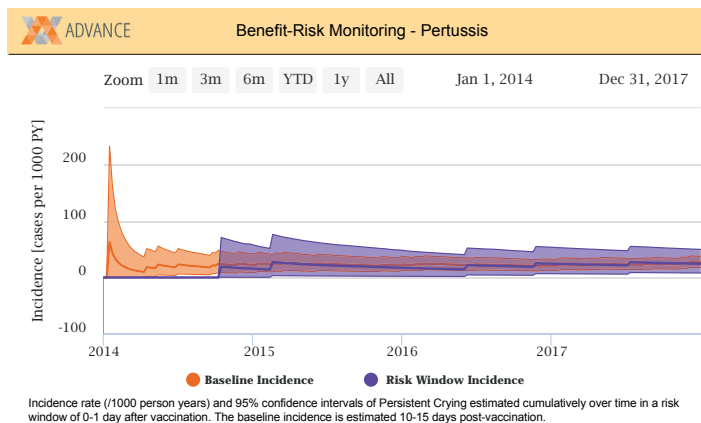


Figura 3
Un'immagine del cruscotto per la reazione pianto persistente riferita alla dose 1.



108.881 bambini sono stati studiati per la prima dose, 76.473 per la seconda, 77.799 per la terza. Il tempo persona non esposto di riferimento è stato di 1.187,3 anni-persona per la prima dose, 997,5 per la seconda e 1.001,8 per la terza. Per la prima dose, 719,0 anni-persona esposti sono stati inclusi nell'analisi riferita alla febbre, 479,5 per ipotonia/irresponsività, 239,7 per pianto persistente. Per la seconda dose, 596,5 anni-persona esposti sono stati inclusi nell'analisi riferita alla febbre, 397,6 per ipotonia/irresponsività, 198,7 per pianto persistente. Per la terza dose, 600,8 anni-persona esposti sono stati inclusi nell'analisi riferita alla febbre, 400,5 per ipotonia/irresponsività, 200,2 per pianto persistente.

Per la prima dose i casi di febbre identificati da accessi al pronto soccorso sono stati 37 nel tempo esposto, per un'incidenza di 55,4 per 1.000 anni-persona, e 58 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 48,6 per 1.000 anni-persona. Per la seconda dose i casi sono stati 71 nel tempo esposto, per un'incidenza di 121,4 per 1.000 anni-persona, e 78 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 71,6 per 1.000 anni-persona. Per la terza dose i casi sono stati 62 nel tempo esposto, per un'incidenza di 106,7 per 1.000 anni-persona, e 82 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 80,8 per 1.000 anni-persona.

Per la prima dose i casi di ipotonia/irresponsività identificati da accessi al pronto soccorso sono stati 1 nel tempo esposto, per un'incidenza di 2,4 per 1.000 anni-persona, e 3 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 2,0 per 1.000 anni-persona. Per la seconda dose non sono stati registrati casi né nel periodo esposto né nel periodo di riferimento. Per la terza dose non sono stati registrati nel periodo esposto, e 1 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 3,0 per 1.000 anni-persona.

Per la prima dose i casi di pianto persistente identificati da accessi al pronto soccorso sono stati 7 nel tempo esposto, per un'incidenza di 24,3 per 1.000 anni-persona, e 33 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 26,7 per 1.000 anni-persona. Per la seconda dose i casi sono stati 5 nel tempo esposto, per un'incidenza di 30,3 per 1.000 anni-persona, e 17 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 17,0 per 1.000 anni-persona. Per la terza dose non sono stati registrati nel periodo esposto, e 9 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 8,3 per 1.000 anni-persona.

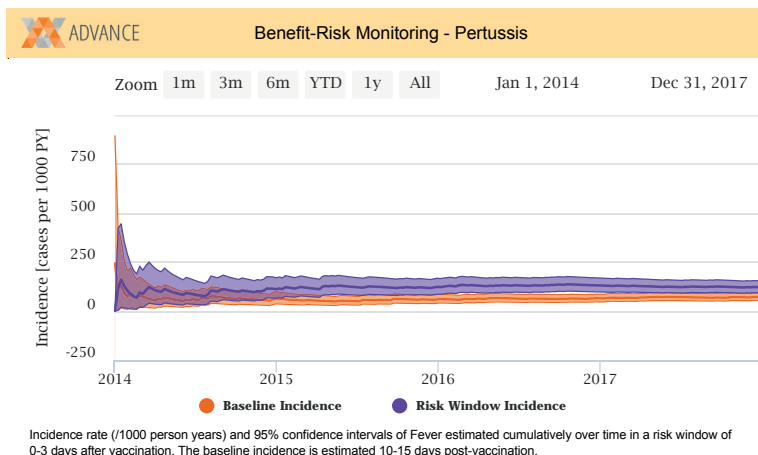
L'incidenza nel tempo esposto non è mai risultata significativamente maggiore rispetto a quello di riferimento, per nessuno degli eventi in studio, tranne nel caso della febbre nella seconda dose. Anche se non in modo significativo, il rischio di febbre è risultato più alto anche nelle altre dosi. Che la vaccinazione si associ a episodi febbrili è un fenomeno ben noto e viene tenuto presente da pediatri e famiglie nello scegliere il momento della vaccinazione. I dati del monitoraggio mostrano che il fenomeno causa anche un lieve aumento di accessi a pronto soccorso e ricovero per questa causa.

Tabella 1
Dati inclusi nel cruscotto dal database dell'ARS

| Evento | Dose | Bambini | Numero di anni persona | | Numero di casi | | Tasso di incidenza per 1.000 anni-persona (intervallo di confidenza al 95%) | |
|-----------------------------|------|---------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|
| | | | Durante il tempo esposto | Durante il tempo di riferimento | Durante il tempo esposto | Durante il tempo di riferimento | Durante il tempo esposto | Durante il tempo di riferimento |
| Febbre | 1 | 108.881 | 719 | 1.187,30 | 37 | 58 | 55,4 (38,34- 75,4) | 48,6 (35,9- 63,1) |
| | 2 | 76.473 | 596,5 | 997,5 | 71 | 78 | 121,4 (92,6 - 154,0) | 71,6 (54,5 - 91,1) |
| | 3 | 77.799 | 600,8 | 1.001,80 | 62 | 82 | 106,7 (80,1 - 136,9) | 80,8 (62,8 - 101,1) |
| Ipotonia/ Irresponsività | 1 | 108.881 | 479,5 | 1.187,30 | 1 | 3 | 2,4 (0,1 - 9,0) | 2 (0,2 - 5,5) |
| | 2 | 76.473 | 397,6 | 997,5 | 0 | 0 | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) |
| | 3 | 77.799 | 400,5 | 1.001,80 | 1 | 0 | 0 (0 - 0) | 3 (0,1 - 10,9) |
| Pianto persistente | 1 | 108.881 | 239,7 | 1.187,40 | 7 | 33 | 24,3 (7,9 - 49,9) | 26,7 (17,6 - 37,8) |
| | 2 | 76.473 | 198,7 | 997,5 | 5 | 17 | 30,3 (9,8 - 62,1) | 17 (9,3 - 27,0) |
| | 3 | 77.799 | 200,2 | 1.001,80 | 0 | 9 | 0 (0 - 0) | 8,3 (3,3 - 15,5) |

L'analisi dell'evento nel corso del tempo, visibile in **Figura 4**, mostra che la differenza è risultata più significativa tra ottobre 2016 e gennaio 2017.

Figura 4
Un'immagine del cruscotto per la reazione avversa febbre riferita alla dose 2.



RISPOSTA

Il rischio di accedere al pronto soccorso o a un ricovero per pianto persistente o ipotonia-irresponsività non differisce tra il periodo esposto e quello di riferimento.

Il rischio di accedere al pronto soccorso o a un ricovero per febbre nei tre giorni successivi alla seconda dose del vaccino per la pertosse è risultato maggiore rispetto al rischio di riferimento. Anche nel caso delle altre dosi il rischio è più elevato, ma non in modo significativo. Benché il rischio assoluto sia basso, questo dato supporta l'abitudine dei clinici e delle famiglie di scegliere il momento di vaccinare un bambino in un periodo in cui è in salute, specialmente nel caso della seconda dose.

Il monitoraggio in tempo reale della sicurezza del vaccino contro la pertosse si è reso possibile in altri centri di ricerca italiani ed europei nel contesto del progetto ADVANCE. Il monitoraggio può essere attuato altrettanto tempestivamente anche in Toscana, purché l'ARS abbia accesso ai dati che la Regione raccoglie in tempo reale.

I risultati del progetto ADVANCE suggeriscono che è possibile realizzare uno strumento simile anche per altri vaccini e altri eventi avversi, creando una fonte di informazione completamente trasparente, che può rinforzare nei clinici e nella popolazione la fiducia nelle vaccinazioni proposte dal sistema sanitario.

Referenze

1. Barlow RS, Reynolds LE, Cieslak PR, Sullivan AD. Vaccinated Children and Adolescents With Pertussis Infections Experience Reduced Illness Severity and Duration, Oregon, 2010–2012. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Jun 1;58(11):1523–9.
2. McNamara LA, Skoff T, Faulkner A, Miller L, Kudish K, Kenyon C, et al. Reduced Severity of Pertussis in Persons With Age-Appropriate Pertussis Vaccination-United States, 2010–2012. *Clin Infect Dis*. 2017 Sep 1;65(5):811–8.
3. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD001478.
4. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003;21:2003-14.
5. David S, Vermeer-de Bondt PE, van der Maas NA. Reactogenicity of infant whole cell pertussis combination vaccine compared with acellular pertussis vaccines with or without simultaneous pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Vaccine* 2008;26:5883-7.
6. Accelerated development of vaccine benefit-risk collaboration in Europe (ADVANCE). Official website. <http://www.advance-vaccines.eu/>
7. Accelerated development of vaccine benefit-risk collaboration in Europe (ADVANCE). Scheda sul sito dell'Agenzia regionale di sanità. <https://www.ars.toscana.it/aree-di-intervento/demografia-e-salute/farmacoepidemiologia/3150-accelerated-development-of-vaccine-benefit-risk-collaboration-in-europe-advance-collaborazione-per-sviluppo-rapido-stima-rischio-beneficio-vaccini-in-europa.html>

