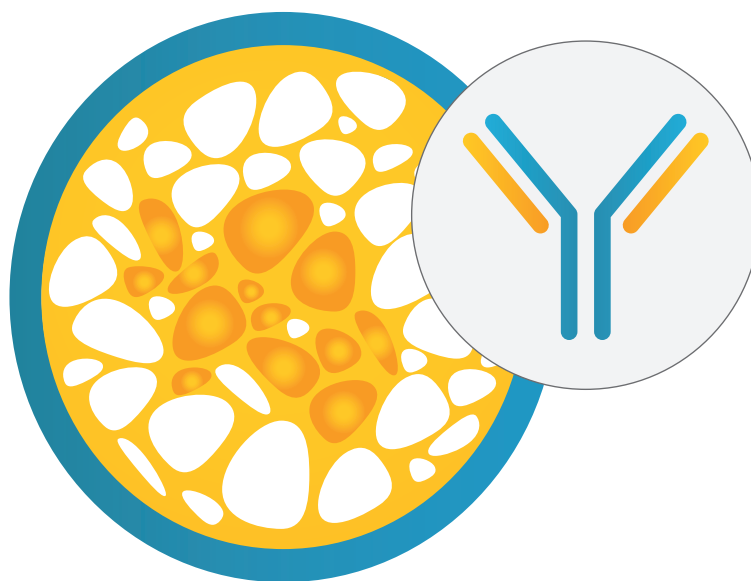


VOL 14 / ANNO 2019 / PAG 43-53

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Misure di *effectiveness* nel paziente con Psoriasi in trattamento con farmaci biologici: *Drug Survival* e conseguenze farmaco-economiche



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2019

Volume n. 14 / 2019 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Misure di *effectiveness* nel paziente con Psoriasi in trattamento con farmaci biologici: *Drug Survival* e conseguenze farmacoeconomiche

Andrea Chiricozzi¹ | Federico Bardazzi² | Luca Bianchi³ | Giacomo Caldarola¹ | Andrea Conti⁴ | Piergiorgio Malagoli⁵ | Cristina Mugheddu⁶ | Luigi Naldi⁷ | Aurora Parodi⁸ | Stefano Piaserico⁹ | Concetta Potenza¹⁰ | Franco Rongioletti⁶ | Nevena Skroza¹⁰

¹Istituto di Dermatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma | ²Unità di Dermatologia, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Università di Bologna | ³Unità Operativa di Dermatologia, Policlinico Tor Vergata, Università degli studi di Roma Tor Vergata, Roma | ⁴Dipartimento di Dermatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena | ⁵Unità di Dermatologia, Azienda Ospedaliera San Donato Milanese, Milano | ⁶Clinica Dermatologica/Unità Complessa di Dermatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari, Cagliari | ⁷Unità Operativa Complessa di Dermatologia AULSS8 Berica, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Centro Studi GISED, Bergamo | ⁸DiSSal Università di Genova, Ospedale-Policlinico San Martino, Genova | ⁹Unità di Dermatologia, Dipartimento di Dermatologia, Università di Padova, Padova | ¹⁰UOC Dermatologia "Daniele Innocenzi", Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche Facoltà di Farmacia e Medicina Sapienza Università di Roma - Polo Pontino, Roma

Corresponding author:

Andrea Chiricozzi | Istituto di Dermatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma | Largo Agostino Gemelli, 8 – 00168 Rome, Italy | Tel.: +39 339.5668320 – Fax: +39-0761-571321 – chiricozziandrea@gmail.com

ABSTRACT EN

Psoriasis is a chronic disease and therefore patients need a therapy that can improve the quality of life and, at the same time, be safe, well tolerated and able to maintain high effectiveness in the long term. The wide range of therapeutic options for the treatment of psoriasis has increasingly widened the gap between clinical trials and clinical practice. The objective of this article is to provide practical and useful suggestions also to decision makers to optimize the management of psoriasis patients in clinical practice, identifying the most appropriate ways to evaluate and measure the effectiveness of available treatments. Among the outcomes considered, despite some limitations, Drug Survival represents a useful measure of the effectiveness of biological for psoriasis in clinical practice, useful to put the real value of the drug and also therapeutic effectiveness at the center of the discussion.

ABSTRACT IT

La natura cronica della psoriasi determina il bisogno del paziente di una terapia che sia in grado di migliorare drasticamente la qualità della vita della persona e, al contempo, sia sicura, ben tollerata e in grado di mantenere l'elevata efficacia nel lungo periodo. L'arricchimento dell'armamentario terapeutico per il trattamento della psoriasi ha allargato sempre di più il divario tra studi clinici ed evidenze derivanti dalla pratica clinica. L'obiettivo di questo articolo è fornire suggerimenti pratici e utili anche ai *decision makers* per ottimizzare la gestione dei pazienti affetti da psoriasi nella pratica clinica, identificando le modalità più adeguate a valutare e misurare l'efficacia dei trattamenti disponibili per questi pazienti. Tra gli *outcome* considerati, nonostante alcuni limiti, la *Drug Survival* rappresenta una misura utile dell'efficacia delle terapie biologiche per la psoriasi nella pratica clinica, utile per rimettere al centro della discussione il reale valore del farmaco e, di conseguenza, il tema dell'appropriatezza terapeutica.

PAROLE CHIAVE: Psoriasi, farmaci biologici, *effectiveness*, farmacoeconomia.

INTRODUZIONE

La psoriasi (PsO) ha una prevalenza nella popolazione italiana pari a 2%-3% (1,8 milioni di pazienti) con un eccesso di casi nel sesso maschile rispetto a quello femminile.¹ Di questi, il 10-20% soffre di forme medio-gravi, mentre una proporzione attorno allo 0,1% è affetta da varianti molto gravi o complicate, come la psoriasi eritrodermica e la psoriasi pustolosa generalizzata.

La PsO è malattia cronica e recidivante che nelle forme più gravi ha un forte impatto psicosociale, condizionando le scelte lavorative e la carriera di chi ne è colpito, ma anche le sue sfere più personali.²⁻⁴

L'obiettivo principale del trattamento è quello di rendere sopportabile al singolo paziente il carico della propria malattia, riducendo al minimo l'impatto della malattia con le attività quotidiane e garantendo una soddisfacente vita di relazione. A tale riguardo, va sottolineato che le misure oggettive di gravità possono non corrispondere alla percezione del paziente e all'impatto sulla qualità di vita.

In considerazione della natura cronica della psoriasi, il bisogno clinico del paziente è quello di una terapia che sia altamente efficace, ossia in grado di migliorare drasticamente la qualità della vita della persona e, al contempo, un trattamento sicuro, ben tollerato e in grado di mantenere l'elevata efficacia nel lungo periodo. Risulta indispensabile definire un piano di gestione a lungo termine che consideri, in maniera adeguata, le particolari esigenze del singolo paziente e che, allo stesso tempo, faccia un uso ottimale delle risorse disponibili. Il processo decisionale deve essere supportato da valutazioni relative alla gravità della malattia, al grado di efficacia e sicurezza delle terapie disponibili, alle caratteristiche e preferenze dei pazienti, inclusa la risposta a precedenti trattamenti, ai costi diretti e indiretti degli interventi e all'organizzazione del sistema sanitario.

L'impiego dei farmaci biologici per il trattamento di questa patologia deve essere accompagnato dal ricorso a strategie e misure adeguate che permettano di definire il mantenimento dell'efficacia a lungo termine, il profilo

di tossicità sul lungo periodo e i vantaggi comparativi, anche da un punto di vista economico, delle diverse opzioni terapeutiche.

Il presente documento raccoglie il lavoro di un gruppo di esperti che, alla luce delle evidenze di letteratura e delle proprie esperienze cliniche nell'ambito della psoriasi, si è proposto di fornire suggerimenti pratici e utili anche ai *decision makers* per ottimizzare la gestione dei pazienti affetti da psoriasi nella pratica clinica, identificando le modalità più adeguate a valutare e misurare l'efficacia dei trattamenti disponibili per questi pazienti.

L'intento ultimo è quello di contribuire al miglioramento della tutela assistenziale per la persona affetta da psoriasi, riducendo il carico della patologia sull'individuo, sulla sua famiglia e sul contesto sociale.

EFFICACY VS EFFECTIVENESS DELLE TERAPIE PER LA PSO

L'introduzione e l'aumento dell'impiego di terapie biologiche (**Tabella 1**), tra cui anticorpi monoclonali diretti contro il TNF- α , infliximab, adalimumab, etanercept e certolizumab pegol; l'anticorpo monoclonale diretto contro IL-12/23 ustekinumab, l'anticorpo monoclonale diretto contro IL-23 guselkumab e gli anticorpi monoclonali diretti contro IL17, secukinumab e ixekizumab, brodalumab e hanno avuto un ampio positivo impatto nel trattamento della psoriasi consentendo di raggiungere standard di cura molto elevati.⁵

TABELLA 1
Farmaci biologici per la psoriasi⁵

Classe	Nome generico
Anti-TNF	Adalimumab
	Certolizumab Pegol
	Etanercept
	Infliximab
Anti-IL12/23	Ustekinumab
Anti-IL17	Brodalumab
	Ixekizumab
Anti-IL23	Secukinumab
	Guselkumab

Un ampio numero di trial clinici randomizzati (RCT) ha dimostrato un'elevata efficacia nel breve periodo e un profilo di sicurezza favorevole. Anche nel lungo periodo i dati, seppur scarsi, supportano l'efficacia dei farmaci biologici.⁶⁻⁸

Tuttavia, è necessario sottolineare che i risultati degli RCT, includono popolazioni selezionate da criteri di inclusione ed esclusione che spesso non corrispondono alle caratteristiche delle popolazioni da trattare nella *real life*, ambienti e tempi diversi rispetto a quelli in cui è stata condotta la ricerca. L'efficacia di un intervento sanitario può infatti essere intesa come *efficacy* (in condizioni sperimentali ideali) o *effectiveness* (in contesti assistenziali reali).

Pertanto, anche nel trattamento della psoriasi, esiste una differenza tra il setting "ideale" dei pazienti inclusi nei trial clinici e il setting "reale" dei pazienti gestiti nella pratica clinica⁹: negli studi clinici i pazienti sono selezionati per malattie "pure", cioè senza comorbidità importanti e senza trattamenti associati, sono esclusi i cosiddetti soggetti a rischio quali anziani, bambini o donne in stato di gravidanza o allattamento mentre nel *real world* la popolazione di pazienti è assolutamente eterogenea.

Nella psoriasi, rispetto a quelli inclusi negli RCT, i pazienti nella *real life* presentano un maggior numero di comorbidità. Conseguentemente, gli endpoint di efficacia e sicurezza clinica impiegati negli RCT sulla PsO non sempre risultano adeguati e applicabili nel *real world*, anche alla luce del fatto che, generalmente, non considerano la qualità di vita e la soddisfazione del paziente, aspetti strettamente associati all'aderenza terapeutica.^{10,11}

Nell'ambito della psoriasi, la scarsa aderenza al trattamento è inversamente associata al successo della gestione della malattia e alla riduzione della gravità clinica.¹²

OUTCOME DI EFFICACIA NEL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI

Una recente review sull'efficacia dei trattamenti siste-

mici biologici e convenzionali per la psoriasi ha riportato che le terapie biologiche risultano efficaci nella pratica quotidiana anche nel lungo termine.¹³

Gli Autori sono giunti a questa conclusione attraverso la valutazione della risposta al trattamento basata sul miglioramento del *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)¹⁴, l'*outcome* più frequentemente adottato per definire la gravità delle manifestazioni cliniche nella psoriasi.

Il PASI è un indice numerico che combina l'estensione delle lesioni cutanee con i segni clinici della patologia attribuendo un punteggio alle aree del corpo colpite e considerando l'estensione delle lesioni, lo spessore delle placche, l'intensità dell'eritema e della desquamazione.

Si considera efficace (successo terapeutico) un miglioramento di almeno il 75% dell'indice PASI (cosiddetto PASI75). Più recentemente, con l'avvento di terapie sempre più efficaci, il target ottimale è considerato PASI90/100, che significa la remissione subtotale o totale dei segni e dei sintomi.

Alternativamente all'indice PASI, viene impiegata la *Body Surface Area* (BSA)⁵, ossia la superficie cutanea interessata da lesioni.

La necessità di esprimere un concetto di gravità che consideri anche l'impatto sulla qualità di vita della persona affetta da psoriasi, ha portato all'elaborazione di un criterio semplice e facilmente applicabile, basato sulla combinazione della valutazione clinica e della valutazione del grado di disabilità sociale e psicologico, misurato attraverso il *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).¹⁶

Come precedentemente accennato, ricorrere soltanto a un *outcome* clinico per misurare l'efficacia delle terapie biologiche nella pratica quotidiana potrebbe non riflettere la percezione del successo del trattamento da parte del paziente affetto da psoriasi.

Recentemente numerosi studi hanno misurato l'*effectiveness* di un farmaco in base alla percentuale di interruzioni e/o al tempo alla sospensione del farmaco stesso. Quest'ultimo approccio è apparso in numerose

pubblicazioni sulle terapie biologiche nella psoriasi negli ultimi anni.¹⁷

Per la valutazione dell'efficacia di queste terapie, è stato proposto un *outcome* alternativo, definito *Drug Survival* (DS).^{18,19} La DS è spesso utilizzata come misura di efficacia di un farmaco in studi osservazionali che forniscono informazioni sull'erogazione dell'assistenza sanitaria nella pratica clinica a tutti i pazienti, compresi gli anziani e quelli con comorbidità; informazioni che colmano il divario tra *efficacy* ed *effectiveness* delle nuove terapie nella popolazione affetta dalla malattia; informazioni sul profilo di sicurezza a breve e lungo termine nella pratica clinica e affrontano quesiti che non sono stati valutati negli RCT (Tabella 2).

DRUG SURVIVAL NELLA PSO: VANTAGGI E LIMITI

L'aderenza a una terapia è **termine generale** che descrive il comportamento dei pazienti rispetto alle indicazioni del trattamento da parte del medico. L'aderenza si può misurare in due modi: mediante la stima di *compliance*, definita come la misura in cui i pazienti assumono i farmaci secondo le indicazioni del medico (ad esempio mediante PDC: *proportion of days covered* e MPR: *medication possession rate*) oppure mediante la stima di persistenza al trattamento (altrimenti detta DS). Nello specifico, la DS è definita come l'intervallo di tempo in cui il paziente rimane in trattamento con un farmaco specifico.²⁰

Sempre più frequentemente la DS è considerata un indicatore di performance del farmaco, combinando insieme valutazioni di efficacia, sicurezza e tollerabilità e anche le preferenze dei pazienti e dei medici.¹⁸

In reumatologia, la DS è stata utilizzata per la prima volta nel 1991²¹, ma solo nell'ultimo decennio questo *outcome* è stato considerato e riportato in un gran numero di articoli scientifici.²²⁻²⁵

Una recente revisione sistematica di studi di *real world*, in cui sono stati utilizzati diversi *outcome* di *effectiveness* di terapie biologiche per la psoriasi, ha inteso stabilire se la DS rappresenti un *outcome* ricorrente di efficacia di un farmaco biologico e definirne la metodologia di stima.²⁶ Dalla revisione è emerso che la *Drug Survival* di terapie biologiche è stata riportata in oltre il 60% dei registri prospettici, studi e database amministrativi retrospettivi, e meno frequentemente (33%) in studi prospettici. L'aderenza alle terapie biologiche è stata considerata raramente in questi studi di *real world* sulla psoriasi.²⁶

La DS viene espressa tramite la curva di sopravvivenza di Kaplan Meier. L'influenza di diverse covariate sulla *Drug Survival* può essere analizzata mediante regressione di Cox.^{27,28} In definitiva, i tassi di DS indicano il numero di pazienti ancora in trattamento fino a un certo periodo di tempo.²⁶

L'utilizzo della *Drug Survival* è particolarmente indicato nelle malattie autoimmuni, compresa la psoriasi,

TABELLA 2

Misure di esito del trattamento nella psoriasi

<i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i>	Considera 4 aree del corpo (testa, collo, arti superiori, tronco e arti inferiori) e combina la valutazione della gravità delle lesioni, prendendone in considerazione le principali caratteristiche (l'eritema, la desquamazione, l'ispessimento) e la percentuale di superficie corporea interessata
<i>Body Surface Area (BSA)</i>	Misura l'area coinvolta in relazione all'intera superficie corporea. Il metodo più comunemente utilizzato per stimare la BSA delle lesioni psoriasiche è la "regola del nove", ovvero una copertura del 9% per la testa e il collo, il 9% per ciascun braccio, il 9% per le gambe anteriori e posteriori e il 9% per ciascuno dei 4 quadranti del tronco, lasciando l'1% per i genitali. La BSA può anche essere calcolata utilizzando il numero di aree di mani di un paziente colpite
<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>	Misura il grado di disabilità associato alla malattia. Viene compilato direttamente dal paziente e prevede dieci domande che fanno riferimento alla settimana precedente la compilazione. Un punteggio di DLQI uguale o superiore a 10 indica un impatto rilevante della malattia sulla qualità di vita del paziente
<i>Drug Survival (DS)</i>	Misura la durata della terapia con un determinato farmaco

poiché si tratta di malattie croniche che necessitano di trattamenti continuativi per tutta la vita.^{17,18,29}

Costanzo et al., analizzando 56 studi in 65 pubblicazioni ha riscontrato un elevato utilizzo della *Drug Survival* (60% dei casi) negli studi retrospettivi e nei registri prospettici e una minore frequenza (33%) negli studi prospettici. L'elevato numero di studi che hanno utilizzato la DS come endpoint primario è probabilmente legato alla necessità di ottenere informazioni di *real life* sulla terapia della psoriasi in maniera semplice e rapida, senza dovere ricorrere a misure ripetute di variabili cliniche ma soltanto raccogliendo alcuni dati, quali le date di inizio e fine del trattamento e il motivo per la sospensione del farmaco.²⁶ Risulta, dunque, chiaro che le evidenze sull'*effectiveness* di una terapia biologica potrebbero derivare anche dall'impiego di dati raccolti in precedenza, come gli studi di coorte retrospettivi e i database amministrativi retrospettivi.

Questi tipi di studi richiedono meno risorse e sono potenzialmente più rappresentativi dei pazienti psoriasici nella pratica clinica.

I principali vantaggi di un'analisi condotta mediante l'utilizzo della DS nella PsO sono riportati in **Tabella 3**.

Tuttavia, devono essere considerati anche alcuni limiti dell'impiego della DS nelle valutazioni relative alle terapie biologiche in pazienti psoriasici.

L'aspetto più critico risiede nella modalità stessa con cui la *Drug Survival* viene definita e applicata.²⁶ La definizione di sospensione, infatti, non è univoca negli studi a causa di fenomeni comunemente diffusi nella reale pratica clinica quali, la ripresa di un trattamento terapeutico; l'incremento del dosaggio di somministrazione e l'allungamento dell'intervallo di tempo tra due somministrazioni successive che tuttavia non rappresenta necessariamente la fine del trattamento terapeutico. Tutto ciò può determinare errori di valutazione.

A queste riflessioni si aggiunge che farmaci diversi presentano schemi posologici completamente differenti e, pertanto, non è possibile effettuare un confronto tra differenti terapie, mediante l'impiego della DS, senza una

TABELLA 3

Principali vantaggi della DS nella PsO

La DS è indicata per una malattia cronica, come la psoriasi, che richiede trattamenti che proseguono spesso per tutta la vita.

La DS misura l'efficacia clinica, in quanto nel 60%-70% dei casi, le interruzioni del trattamento sono causate da inefficacia della terapia e solo nel 10-15% dei casi sono causate da effetti legati alla sicurezza e alla tollerabilità.

La DS descrive la pratica clinica tenendo conto delle preferenze e scelte di pazienti e medici (10%-15% delle sospensioni).

La DS è semplice da calcolare, attraverso l'utilizzo di database amministrativi, che contengono dati di real world di un numero molto elevato di pazienti.

preliminare normalizzazione della frequenza di somministrazione.

Un altro aspetto da tenere in considerazione è che, nell'ultimo decennio, il mercato della psoriasi ha subito un'evoluzione importante grazie all'arrivo di numerose e differenti terapie biologiche.

In epoche in cui le alternative terapeutiche erano limitate a pochi farmaci biologici, si rendeva necessario il mantenimento in terapia dei pazienti con lo stesso farmaco, determinando un prolungamento a volte "forzoso" del trattamento che, a fronte della disponibilità di alternative terapeutiche valide, probabilmente non si sarebbe verificato. L'aumento significativo delle competitività nell'area terapeutica ha innalzato le aspettative e gli obiettivi terapeutici del clinico il quale oggi ha la possibilità di scegliere il percorso di cura ottimale per ciascun paziente, riducendo il mantenimento obbligatorio in terapia con un farmaco al quale il paziente non risponde o risponde solo parzialmente.

In una *comparative effectiveness research*, è necessario considerare solo periodi temporali in cui tutti i farmaci biologici sono disponibili. Tuttavia, questo approccio può determinare una riduzione della potenza dello studio nel caso in cui siano disponibili dati limitati per alcuni farmaci, a causa di una loro recente disponibilità sul mercato.

Infine, nelle analisi di DS, è necessario considerare anche la distinzione tra paziente "naïve" a una certa terapia e paziente "experienced": i pazienti naïve in trattamento

di prima linea con farmaco biologico sono numericamente inferiori ma rappresentano un campione molto più pulito rispetto al pool dei pazienti già sottoposti a una terapia biologica. Pertanto, le due tipologie di paziente possono rispondere diversamente al trattamento con un certo farmaco e, dunque, condizionare il risultato dell'analisi.

I principali limiti di un'analisi condotta mediante l'utilizzo della DS nella PsO sono riportati in **Tabella 4**.

DRUG SURVIVAL E DATABASE AMMINISTRATIVI

La DS è un indicatore semplice da calcolare attraverso l'impiego di banche dati amministrative che consentono l'accesso a numeriche molto ampie a partire da evidenze di *real world data*.²⁶

Di fatto, i database amministrativi, pur essendo imperfetti e non specifici per scopi clinici, possono rappresentare una fonte importante se da essi si riescono a estrapolare e integrare informazioni e parametri di processo che evidenzino aspetti importanti per tutti coloro che fanno parte della filiera dell'assistenza sanitaria, a cominciare dal decisore politico, passando per quello aziendale, sino ad arrivare al medico prescrittore.

La potenzialità e l'innovazione, rappresentate dall'impiego di questi strumenti, scaturiscono dal passaggio da una gestione "separata" a una "integrata": i dati possono così essere controllati sulla base dell'incrocio degli archivi facendo accrescere a livello esponenziale il loro potere informativo. Molteplici sono le prospettive di utilizzo dei dati raccolti con sistematicità se opportunamente integrati.

TABELLA 4

Principali limiti della DS nella PsO

È un endpoint surrogato di efficacia.
In Italia, circa il 5% delle interruzioni è dovuto a motivi economici (rimborsabilità/disponibilità, etc.).
La definizione di sospensione non è univoca negli studi (restart, augmentation, etc).
Nei confronti tra farmaci (comparative effectiveness research) le analisi possono riguardare solo periodi temporali in cui tutti i FB sono disponibili e ciò determina una riduzione della potenza dello studio.

In letteratura sono, infatti, presenti diversi studi³⁰⁻³³ che a partire da database amministrativi hanno misurato sia la persistenza al trattamento con uno specifico farmaco (DS) sia i costi associati ai pazienti, allo scopo di dimostrare che il paziente con bassa DS è un paziente che determina costi maggiori.

Di fatto, sono stati identificati almeno due aspetti che possono avere un impatto dal punto di vista economico:

- » *Switch terapeutici*: Poiché per i farmaci biologici esiste abitualmente una fase di induzione che richiede dosaggi più elevati/frequenti rispetto alla successiva fase di mantenimento, riducendosi il numero delle nuove induzioni che hanno un costo maggiore rispetto alla terapia di mantenimento, una DS maggiore significa un consumo di risorse minore.
- » *Elevata efficacia*: il trattamento terapeutico con un farmaco altamente efficace consente al paziente di ottenere un miglioramento importante nella qualità della vita e, pertanto, di andare a ridurre i costi diretti non sanitari (soprattutto costi sociali) e costi indiretti, che contraddistinguono il paziente affetto da psoriasi. Basti pensare che i costi diretti non sanitari e i costi indiretti rappresentano sino al 44,97% del costo totale prima del trattamento con farmaci biologici e al 6,59% dopo il trattamento, con una riduzione complessiva del 71,38%.³⁴

SUGGERIMENTI PRATICI PER LA GESTIONE DELLA PSO

Sulla base degli spunti di riflessione raccolti nel presente documento, è possibile stabilire che:

La DS, se opportunamente corretta per una serie di variabili, rappresenta una misura di effectiveness dei trattamenti biologici per la psoriasi.

L'*efficacy*, misurata attualmente mediante il PASI, è associata alla forza con cui il farmaco biologico è in grado di "liberare" la pelle dalla psoriasi, diversamente la DS è associata alla capacità di mantenere questi risultati nel tempo. La DS può dunque essere considerata una misura di efficacia più semplice ma al tempo stesso

completa, rispetto al PASI, in quanto fornisce indicazioni della performance complessiva di un trattamento.

La DS può consentire confronti tra farmaci biologici per la PsO, dopo opportuni aggiustamenti che considerino, innanzitutto, le differenze nei rispettivi schemi posologici. È importante sottolineare, inoltre, che i farmaci che richiedono un regime continuativo consentono valutazioni più adeguate rispetto ai trattamenti intermittenti.

Le seguenti linee di riferimento intendono precisare le modalità di valutazione della DS:

- » È necessario definire la motivazione della sospensione di un determinato farmaco.
- » Può essere ipotizzato che, nel caso in cui un paziente venga sottoposto, dopo mesi dalla sospensione della terapia, a un trattamento con un farmaco differente, lo switch terapeutico si è verificato a causa del fallimento del farmaco precedente.
- » Può essere ipotizzato che, nel caso in cui un paziente venga sottoposto, dopo mesi dalla sospensione della terapia, a un trattamento con lo stesso farmaco, mantenendo l'efficacia ed incrementando gli intervalli di somministrazione.

La DS è uno strumento utile per studi e analisi su ampie casistiche elevate nella PsO di cui possono avvantaggiarsi non solo i medici ma anche i decisori che gestiscono le spese sanitarie.

Esiste l'opportunità di utilizzare gli archivi amministrativi delle Strutture sanitarie per scopi più estesi rispetto a quelli per i quali sono disegnati, implementati e alimentati. Il loro impiego deve essere implementato per estrapolare dati e informazioni rilevanti, fornendo evidenze sull'utilizzo e sull'impatto delle terapie biologiche, nella pratica clinica corrente, da un punto di vista sia clinico sia economico.

Nella gestione di pazienti affetti da psoriasi di grado da moderato a grave, l'obiettivo primario deve essere quello di identificare una terapia che potenzialmente non deve essere modificata per tutta la vita.

Un paziente correttamente inserito nel percorso di cura

è, infatti, un paziente che aderisce meglio al trattamento, ottenendo risultati a elevato impatto dalla terapia con farmaci biologici.

La vera rivoluzione nel trattamento della psoriasi potrebbe essere rappresentata da farmaci in grado di raggiungere e mantenere il PASI 90 nel tempo; a questo aspetto deve essere abbinata la soddisfazione del paziente, che dipende sia dall'efficacia della terapia (PASI 90) sia dalla capacità di mantenere l'efficacia nel tempo DS.

L'arrivo sul mercato di nuove classi di farmaci lascia sperare che vengano soddisfatti entrambi gli obiettivi di efficacia e di mantenimento dell'efficacia nel tempo del trattamento.^{19,35}

CONCLUSIONI

Partendo dal presupposto che l'arricchimento dell'armamentario terapeutico per il trattamento della psoriasi ha allargato sempre di più il divario tra studi clinici ed evidenze derivanti dalla pratica clinica e che i pazienti inclusi negli studi clinici non sono rappresentativi di quelli che vengono trattati nel mondo reale, in questo lavoro emerge, nonostante alcuni limiti, la DS come strumento di misura utile dell'efficacia delle terapie biologiche per la psoriasi nella pratica clinica.

Accanto agli studi sulla PsO che hanno utilizzato dati di registri europei (DERMBIO; SDNTT; PSOLAR)^{24,36,37} per calcolare la DS di terapie biologiche, in letteratura sono presenti anche studi basati su registri europei di pazienti affetti da artrite reumatoide (SCQM; ARTIS; LORHEN; GISEA) che hanno misurato la DS dei principali farmaci anti-TNF.³⁸⁻⁴¹

Il vantaggio principale del ricorso alla DS è che può essere estrapolata anche da database precedentemente raccolti, inclusi i database amministrativi retrospettivi. Questo aspetto risulta particolarmente rilevante in una situazione globale di risorse limitate che richiede la messa a punto di strategie assistenziali che tengano conto di dati di *real world*, per massimizzare l'appropriatezza nell'erogazione delle cure.

La DS rappresenta dunque uno strumento efficace per ri-

mettere al centro della discussione il reale valore del farmaco e, di conseguenza, il tema dell'appropriatezza terapeutica. Infatti, rispettare indicatori di consumo senza che questi siano in alcun modo connessi a una valutazione clinica, si traduce in un puro contenimento di costi senza generare alcun vantaggio nella salute dei pazienti trattati.

L'adeguata prescrizione, da parte dei medici, e la corretta assunzione, da parte dei pazienti, delle terapie costituiscono aspetti di grande rilevanza sia per l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti farmacologici sia per l'efficiente allocazione delle risorse sanitarie.

In definitiva, soltanto l'impiego combinato di indicatori che considerino gli aspetti sia clinici sia economici può contribuire a restituire appropriatezza terapeutica alle linee di indirizzo di utilizzo dei farmaci biologici nel trattamento della psoriasi, limitando il ricorso alle formulazioni a più basso costo solo sulla base di politiche di risparmio a breve termine.

Sono dunque necessarie valutazioni ampie, al fine di perseguire un'appropriatezza terapeutica, fornendo un buon livello di qualità della cura, e di ottimizzare l'utilizzo delle risorse economiche andando incontro alle esigenze di sostenibilità della spesa sanitaria.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano la Dott.ssa Carlotta Galeone per il suo contributo nella revisione del manoscritto.

La realizzazione di questo articolo è stata possibile grazie ad un contributo incondizionato di Janssen.

Le varie attività per la realizzazione dell'articolo (scelta argomenti, selezione articoli, redazione testi scelta delle fonti, selezione e coinvolgimento Autori e/o componenti del Gruppo di Lavoro) sono state effettuate in piena autonomia da Edra S.p.A. senza alcuna interferenza da parte di Janssen g che ha sostenuto l'iniziativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, et al. *Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population*. *Dermatology*. 2004;208:38-42.
2. Ayala F, Sampogna F, Romano GV, et al. *The impact of psoriasis on work-related problems: a multicenter cross-sectional survey*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1623-1632.
3. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. *IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) investigators. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life*. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(3):299-303.
4. Linder D, Dall'olio E, Gisondi P, et al. *Perception of disease and doctor-patient relationship experienced by patients with psoriasis: a questionnaire-based study*. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(5):325-330.
5. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. *Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011535.
6. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. *Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials*. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):179-188.
7. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. *Efficacy and tolerability of biologic randomized controlled trials*. *Br J Dermatol*. 2008;159:513-526.
8. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. *Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Invest Dermatol*. 2015;135:2641-2648.
9. Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, et al. *Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials*. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):463-470.
10. Booth CM, Tannock IF. *Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence*. *Br J Cancer*. 2014;110:551-555.
11. Hsu DY, Gniadecki R. *Patient Adherence to Biologic Agents in Psoriasis*. *Dermatology*. 2016;232(3):326-333.
12. Belinchón I, Rivera R, Blanch C, Comellas M, Lizán L. *Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European Union: a systematic review of the literature*. *Patient preference and adherence*. 2016;10:2357.
13. Zweegers J, Otero ME, van den Reek JM, et al. *Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review*. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:453-458.
14. Fredriksson T, Pettersson U. *Oral treatment of pustulosis palmo-plantaris with a new retinoid, Ro 10-9359*. *Dermatologica*. 1979;158(1):60-64.
15. Ramsay B, Lawrence CM. *Measurement of involved surface area in patients with psoriasis*. *Br J Dermatol*. 1991;124(6):565-570.
16. Finlay AY, Khan GK. *Dermatology life quality index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use*. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-216.
17. Carrascosa JM, Notario J. *Drug survival in biologic therapy. Do we know what it means? Can we calculate it?* *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:729-733.
18. Van den Reek JM, Kievit W, Gniadecki R, et al. *Drug survival studies in dermatology: principles, purposes, and pitfalls*. *J Invest Dermatol*. 2015;135:e34.
19. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. *Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review*. *J Dermatolog Treat*. 2017;10:1-7.
20. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. *Medication compliance and persistence: terminology and definitions*. *Value Health*. 2008;11: 44-47.
21. Wijnands M, van Riel P, van't Hof M, Gribnau F, van de Putte L. *Longterm treatment with nonsteroidal antiin-*

- inflammatory drugs in rheumatoid arthritis: a prospective drug survival study.* J Rheumatol. 1991;18:184-187.
22. Skandar IYK, Warren RB, Lunt M, et al. *Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies in Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR).* J Invest Dermatol. 2018;138(4):775-784.
 23. Brunasso AMG, Puntoni M, Massone C. *Drug survival rates of biologic treatments in patients with psoriasis vulgaris.* Br J Dermatol. 2012;166: 447e9.
 24. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. *Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris.* Br J Dermatol. 2015;172:244e52.
 25. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. *Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris.* Br J Dermatol. 2011;164:1091e6.
 26. Costanzo A, Malara G, Pelucchi C, et al. *Effectiveness End Points in Real-World Studies on Biological Therapies in Psoriasis: Systematic Review with Focus on Drug Survival.* Dermatology. 2018;234(1-2):1-12.
 27. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T; South Swedish Arthritis Treatment Group. *Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden.* Ann Rheum Dis. 2002 Sep;61(9):793-8.
 28. Van den Reek JM, Tummers M, Zweegers J, et al. *Predictors of adalimumab drug survival in psoriasis differ by reason for discontinuation: long-term results from the Bio-CAPTURE registry.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29; 560-565.
 29. Van den Reek JM, Pijls PA, Tummers M, et al. *Adalimumab drug survival in patients with psoriasis, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis: Relevant differences using the same treatment.* Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;74; 177-179.
 30. Feldman SR, Tian H, Wang X, Germino R. *Patient Characteristics, Health Care Resource Utilization, and Costs Associated with Treatment-Regimen Failure with Biologics in the Treatment of Psoriasis.* J Manag Care Spec Pharm. 2016;22:396-405.
 31. Degli Esposti L, Sangiorgi D, Perrone V, et al. *Adherence and resource use among patients treated with biologic drugs: findings from BEETLE study.* Clinicoecon Outcomes Res. 2014;6:401-407.
 32. Svedbom A, Dalen J, Mamolo C, Cappelleri JC, Petersson IF, Stahle M. *Treatment patterns with topicals, traditional systemics and biologics in psoriasis - a Swedish database analysis.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:215-223.
 33. Doshi JA, Takeshita J, Pinto L, et al. *Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and restarting among patients with psoriasis in the US Medicare population.* Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;74; 1057-1065.e1054.
 34. Polistena B, Calzavara-Pinton P, Altomare G, et al. *The impact of biologic therapy in chronic plaque psoriasis from a societal perspective: an analysis based on Italian actual clinical practice.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Dec;29(12):2411-2416.
 35. Roche H, Bouiller K, Puzenat E, et al. *Efficacy and Survival of Biologic Agents in psoriasis: A practical real-life 12-year experience in a French dermatology department.* J Dermatolog Treat. 2018;31:1-17.
 36. Maul JT, Djamei V, Kolios AGA, Meier B, Czernielewski J, Jungo P, Yawalkar N, Mainetti C, Laffitte E, Spehr C, Anliker M, Streit M, Augustin M, Rustenbach S, Conrad C, Hafner J, Boehncke WH, Borradori L, Gilliet M, Itin P, French LE, Häusermann P, Navarini AA. *Efficacy and Survival of Systemic Psoriasis Treatments: An Analysis of the Swiss Registry SDNTT.* Dermatology. 2016;232(6):640-647.
 37. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro S, Langholff W, Chavers S, Naessens D, Sermon J, Krueger GG. *Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Asses-*

- sment and Registry (PSOLAR)*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Jul;30(7):1148-58.
38. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A; Swiss Clinical Quality Management Physicians. *Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum. 2009 May 15;61(5):560-8.
39. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, Askling J; ARTIS Study Group. *Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab*. Ann Rheum Dis. 2015 Feb;74(2):354-60.
40. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, Bazzani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Favalli EG. *TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice*. Ann N Y Acad Sci. 2009 Sep;1173:837-46.
41. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, Biasi D, Botsios C, Cipriani P, Ferri C, Foschi V, Galeazzi M, Gerli R, Giardina A, Marchesoni A, Salaffi F, Ziglioli T, Lapadula G; Gruppo Italiano di Studio sulle Early Artriti (GISEA). *Longterm retention of tumor necrosis factor-a inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors*. J Rheumatol. 2012 Jun;39(6):1179-84.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it