



ARS TOSCANA  
agenzia regionale di sanità

Regione Toscana



Rapporto sui farmaci in Toscana 2019

# RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2019

[www.ars.toscana.it](http://www.ars.toscana.it)

Documenti  
ARS Toscana

dicembre  
2019 **105**





# **RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2019**

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Mario Braga

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 2019

## **Coordinamento**

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

## **Supervisione scientifica**

Giampiero Mazzaglia  
Dipartimento di Medicina e chirurgia  
Università di Milano-Bicocca

## **Editing e impaginazione**

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



# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>7</b>
<b>PREFAZIONE</b>	<b>9</b>
<b>IL DOCUMENTO IN SINTESI: LE DOMANDE E LE RISPOSTE</b>	<b>17</b>
<b>1. FARMACI PER LE PATOLOGIE AUTOIMMUNI</b>	<b>25</b>
• <b>TRAIETTORIE DI TRATTAMENTO NELL'ARTRITE REUMATOIDE</b>	25
Quali e quante sono state le traiettorie di utilizzo dei farmaci biologici dal 2015 ad oggi nei pazienti con artrite reumatoide in Toscana? Quali sono le caratteristiche dei pazienti nelle diverse traiettorie?	
• <b>IL PRIMO DMARD PER AREA SPECIALISTICA</b>	34
Come si è evoluta negli ultimi 10 anni la prescrizione del primo “farmaco antireumatico modificante la malattia” in pazienti trattati con farmaci anti-TNF nei centri reumatologici, gastroenterologici e dermatologici toscani?	
• <b>GRAVIDANZA E PATTERN PRESCRITTIVI NELLA PSORIASI E ARTRITE REUMATOIDE</b>	40
In Lazio quale impatto ha avuto la gravidanza sulle terapie farmacologiche per terapie croniche in patologie autoimmuni?	
• <b>MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI E RITARDO DIAGNOSTICO</b>	46
Quanti pazienti hanno mostrato una potenziale mancata diagnosi precoce in un periodo precedente l'inizio della terapia per malattie croniche infiammatorie intestinali, e quanto può essere stato il potenziale ritardo?	
<b>2. FARMACI ANTIDEPRESSIVI</b>	<b>59</b>
A cosa si può ricondurre il maggior consumo di farmaci antidepressivi che si osserva in Toscana quando la si compara alle altre regioni italiane?	
<b>3. FARMACI PER IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE</b>	<b>73</b>
• <b>POSOLOGIA DEI NAO E ADERENZA AL TRATTAMENTO</b>	73
Esiste una differenza in termini di aderenza e persistenza tra gli utilizzatori di NAO con regime posologico 1 volta al giorno (QD) vs 2 volte al giorno (BID)? Esistono delle modalità di switch da QD a BID vs switch da BID a QD?	

• <b>UTILIZZO DI IDARUCIZUMAB</b>	82
Quanto di frequente gli utilizzatori toscani di dabigatran hanno fatto ricorso all'idarucizumab, il suo antidoto? Per quali ragioni vi hanno fatto ricorso? E quali sono stati gli esiti di questi pazienti?	
• <b>MODALITÀ D'USO DELL'ASPIRINA E PREVENZIONE DEL CANCRO COLORETTALE</b>	86
L'effetto protettivo dell'aspirina a basse dosi sul rischio d'insorgenza di tumore al colon-retto è indipendente dalle modalità con il farmaco viene assunto nella prevenzione cardiovascolare secondaria?	
• <b>INTERAZIONI TRA FARMACI IN CARDIOLOGIA</b>	93
Quanti pazienti hanno presentato interazioni farmaco-farmaco (DDI) alla dimissione da ricovero ospedaliero per patologie cardiovascolari in un ospedale toscano? Che impatto hanno avuto le DDI sulla salute di questi pazienti?	
• <b>I TRATTATI CON PCSK9I IN TOSCANA</b>	99
Chi sono, e quanti sono, i pazienti trattati con farmaci PCSK9i nei primi 18 mesi di disponibilità di questi farmaci? Quale era la precedente terapia ipolipemizzante? In che modo sono impiegati i PCSK9i?	
<b>4. FARMACI ANTIDIABETICI</b>	<b>111</b>
Nei pazienti con diabete tipo 2 da quattro diverse regioni italiane, l'aggiunta di una gliptina alla monoterapia con metformina può ritardare la successiva intensificazione del trattamento se comparata all'aggiunta di una sulfonilurea?	
<b>5. FARMACI PER L'EMICRANIA</b>	<b>125</b>
Quali sono state le differenze di genere nelle modalità di utilizzo dei triptani in Toscana nel 2017?	
<b>6. FARMACI ONCOLOGICI</b>	<b>135</b>
Come è cambiato tra il 2009 e il 2017 il trattamento farmacologico di prima linea dei pazienti non operati con NSCLC diagnosticati presso l'Azienda ospedaliero-universitaria Senese?	
<b>7. FARMACI PER LA FERTILITÀ</b>	<b>149</b>
Nel trattamento di procreazione medicalmente assistita, quali sono le scelte tra gonadotropine estrattive e ricombinanti e quale ruolo giocano i biosimilari? Le prescrizioni delle diverse formulazioni dimostrano variazioni temporali e spaziali?	

---

# INTRODUZIONE

Il rapporto annuale sui farmaci in Toscana, arrivato alla sua quarta edizione, ospita quest'anno quattordici capitoli, ciascuno dedicato a rispondere a un quesito di farmaco-epidemiologia. 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 la fisiologia dei farmaci negli umani, e nell'epidemiologia, la disciplina che studia i determinanti e la distribuzione delle malattie nelle popolazioni.

Anche quest'anno è stato adottato un formato quanto possibile sintetico ed efficace: ogni studio è strutturato nella forma di una coppia “domanda-risposta”, 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”.

Quest'anno ci siamo posti quesiti sui farmaci per la cura delle patologie autoimmuni, reumatologiche, gastroenterologiche e dermatologiche, focalizzando i temi delle traiettorie di trattamento, dell'uso in gravidanza e del ritardo diagnostico. Ci siamo chiesti perché in Toscana vi sia un uso più intenso degli antidepressivi rispetto alle altre regioni italiane. Abbiamo indagato, inoltre, molti aspetti dell'uso dei farmaci cardiovascolari: l'aderenza ai farmaci anticoagulanti e l'uso del'antidoto per uno di essi e quali siano state le interazioni farmaco-farmaco alla dimissione dal ricovero per patologia cardiovascolare; abbiamo cercato di rispondere al quesito su quale sia il livello d'intensità d'uso di aspirina a basse dosi a cui corrisponda la protezione contro il tumore del colon-retto; come siano stati utilizzati i recenti farmaci antilipemizzanti, giunti al secondo anno della loro disponibilità. Ci siamo chiesti se vi sia una differenza tra farmaci antidiabetici di seconda linea nel ritardare il progresso del diabete di tipo 2. Abbiamo investigato le differenze di genere nell'uso dei triptani, farmaci contro l'emicrania. Abbiamo ricostruito i cambiamenti degli ultimi anni nella prima linea di trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule e non operabile. Abbiamo investigato infine i differenti utilizzi di farmaci per la fertilità.

Tutti questi quesiti sono stati affrontati grazie alle fruttuose collaborazioni con i partner toscani, nazionali e internazionali dell'Agenzia: con il rapporto farmaci 2019, quindi, l'ARS rafforza e consolida il rapporto con il sistema dei Dipartimenti universitari e degli Istituti di ricerca che si occupano di farmaco-epidemiologia in Italia e all'estero.

Questa edizione ospita infine, in prefazione, i graditi interventi di alcuni partner accademici, che illustrano la funzione della farmaco-epidemiologia nel supporto ai processi regolatori europei e nazionali.

Anche quest'anno la presentazione del rapporto rappresenta l'appuntamento annuale in cui si stabiliscono le priorità per gli studi della nostra Agenzia in campo farmaco-epidemiologico, al fine di generare evidenze sempre più adeguate alle necessità di un sistema sanitario sostenibile, efficace e sicuro.

Rosa Gini, Fabio Voller  
Osservatorio di epidemiologia  
ARS Toscana

---

## PREFAZIONE

# LA FARMACO-EPIDEMIOLOGIA COME STRUMENTO DI SUPPORTO PER LA VALUTAZIONE DEL PROFILO DI SICUREZZA DEI FARMACI: UNA PROSPETTIVA EUROPEA

*Giampiero Mazzaglia - Centro di studio e ricerca sulla sanità pubblica (CESP) - Università degli Studi di Milano-Bicocca*

L'Agenzia europea del farmaco (EMA) ha la responsabilità per la valutazione scientifica, la supervisione e il monitoraggio della sicurezza dei farmaci nell'Unione Europea (UE). Nello specifico, alla Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) è affidata la valutazione di tutti gli aspetti riguardanti il monitoraggio della sicurezza dei farmaci, con l'obiettivo di assicurare che nella fase di post-autorizzazione i farmaci siano utilizzati in maniera ottimale, massimizzando i loro benefici e minimizzando i rischi associati al loro utilizzo. Nell'UE la farmacovigilanza è ormai integrata in tutta la fase di sviluppo del farmaco fino all'autorizzazione all'immissione in commercio e, in seguito, per tutto il periodo post-autorizzazione, con la pianificazione di tutte le attività necessarie ad assicurare il più basso rischio di eventi avversi nella popolazione generale.

Dopo l'autorizzazione, il sistema di segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaci (ADR) rappresenta l'impalcatura fondamentale per il monitoraggio della sicurezza. Tuttavia, l'applicazione delle tecniche della farmaco-epidemiologia per il disegno e la conduzione degli studi osservazionali sono sempre più riconosciute dalle autorità regolatorie come strumenti necessari per una migliore caratterizzazione del profilo di rischio associato ai farmaci.

Il *Risk Management Plan* (RMP), introdotto nell'UE nel 2005, ha rappresentato lo strumento che ha segnato formalmente il passaggio da un approccio reattivo a uno proattivo nel quale, in maniera preventiva, si dovevano definire le strategie più efficaci per identificare il più precocemente nuovi rischi non evidenziati dagli studi pre-autorizzazione e, possibilmente, per sviluppare le strategie atte a minimizzare il loro impatto clinico. Inoltre, attraverso l'RMP si è facilitata dal punto di vista legislativo la capacità da parte dell'EMA di richiedere formalmente alle aziende farmaceutiche studi osservazionali post-autorizzazione (PASS) all'interno di un piano integrato di valutazione e monitoraggio della sicurezza dei farmaci. Nell'ambito dell'RMP, i PASS sono associati a specifici problemi di sicurezza per i quali sono richiesti degli approfondimenti sul profilo di rischio e/o il monitoraggio della sicurezza. Pertanto, i PASS possono essere condotti per scoprire nuovi eventi avversi in popolazioni poco o per niente rappresentate negli studi clinici pre-autorizzazione, per caratterizzare meglio quelli già individuati all'atto

dell'approvazione, oppure per valutare se le misure di minimizzazione, sviluppate con l'obiettivo di contenere l'insorgenza di ADR, siano state realmente efficaci.

In questo contesto, i dati clinici elettronici (EHR) raccolti di routine da archivi di medici o banche dati amministrative sono sempre più spesso utilizzati per la conduzione dei PASS. Alcune ricerche condotte recentemente utilizzando le informazioni raccolte dall'EMA sugli studi inclusi nell'RMP o utilizzando il Registro europeo degli studi post-autorizzazione (EU PAS Register<sup>®</sup>) hanno dimostrato che tra il 30% e il 50% dei PASS sono condotti utilizzando EHR; ciò dimostra l'importanza di queste fonti dati a supporto del processo decisionale in ambito regolatorio. Poiché le decisioni regolatorie basate sugli EHR possono avere un impatto considerevole sulla sanità pubblica, la qualità delle informazioni, la riproducibilità e la validità dei risultati derivanti da tali fonti richiedono un'attenzione particolare, specialmente quando i PASS, come spesso richiesto dal PRAC, sono condotti utilizzando fonti d'informazioni provenienti da diversi paesi europei.

Le collaborazioni per studi multinazionali esistono da decenni, in particolare per la conduzione di studi clinici randomizzati e controllati. Viceversa, il panorama europeo della farmaco-epidemiologia fino a epoca recente è stato piuttosto eterogeneo, basato su fonti dati con limitate dimensioni campionarie e standard di qualità molto variabili. Era pertanto necessario promuovere un network di ricercatori capaci di condurre grandi studi multicentrici in Europa e un gruppo di esperti in grado di sviluppare linee guida per una corretta conduzione degli studi farmaco-epidemiologici.

Per questi motivi, nel giugno del 2007 fu promosso dall'EMA il Network europeo dei Centri di farmaco-epidemiologia e farmacovigilanza (ENCePP), cui inizialmente aderirono 79 Centri partecipanti e che nel 2017 conta ben 168 Centri. ENCePP è basato su principi di trasparenza, indipendenza scientifica, sviluppo di standard comuni di qualità e di governance per il disegno e la conduzione dei PASS. Nel corso degli ultimi dieci anni, grazie all'ENCePP è stato creato un solido network scientifico a supporto della valutazione dei farmaci, è migliorata la conoscenza e l'accessibilità alle banche dati, è aumentata la trasparenza nei PASS, sono migliorate le metodologie e la governance associate al disegno e alla conduzione degli studi. Inoltre, i principi introdotti dall'ENCePP hanno facilitato la cultura della collaborazione e la conduzione di studi multinazionali finanziati sia dall'EMA sia dalla Commissione Europea. Vale la pena menzionare due documenti prodotti dall'ENCePP: (1) il Codice di condotta per la conduzione degli studi farmaco-epidemiologici che ha stabilito nuovi standard di trasparenza attraverso una chiara definizione dei ruoli tra finanziatori privati e ricercatori; (2) la Guida sugli standard metodologici che rappresenta una risorsa costantemente aggiornata sui principi della farmaco-epidemiologia, basata sulle linee guida pubblicate e sugli articoli scientifici più rilevanti.

Alla luce di quanto esposto, è evidente la crescente utilità, a supporto di decisioni regolatorie, degli studi farmaco-epidemiologici nell'identificazione, caratterizzazione e monitoraggio della sicurezza dei farmaci post-autorizzazione. La valutazione della validità

e affidabilità dei dati utilizzati in questi studi diventa pertanto un elemento essenziale per un'ottimale conduzione degli studi su larga scala. Il sistema sanitario negli Stati Uniti ha il vantaggio di decenni di esperienza nella standardizzazione, raccolta e validazione delle informazioni; ciò ha reso possibile creare un'infrastruttura come il SENTINEL, molto utile per l'identificazione precoce di eventi avversi anche rari che nel futuro potrebbe essere utilizzata anche nella fase di sviluppo e autorizzazione dei farmaci.

In Europa l'ENCePP ha creato un ambiente culturale favorevole, ma la differenza dei sistemi sanitari, la frammentazione delle informazioni e la difficoltà di coordinare queste attività rendono più complessa la conduzione tempestiva di studi farmacoepidemiologici multinazionali utili ai fini regolatori. È pertanto auspicabile che EMA e Commissione Europea continuino a promuovere la conduzione di studi collaborativi che siano in grado di sviluppare nuove strategie di armonizzazione che trasformino dati locali in una piattaforma d'informazioni standardizzate, adatti a uno specifico obiettivo di ricerca, oppure piattaforme sviluppate *a priori* per armonizzare diversi sistemi di raccolta da utilizzare ex-post per condurre diverse tipologie di studi.

---

# LA FARMACO-EPIDEMIOLOGIA COME STRUMENTO DI SUPPORTO AI PROCESSI REGOLATORI IN ITALIA: ESPERIENZE E POTENZIALI SVILUPPI DELLE RETI REGIONALI

*Ylenia Ingrassiotta e Gianluca Trifirò - Università degli Studi di Messina*

L'Agenzia italiana del farmaco ha il compito di regolare l'accesso al mercato dei farmaci. Mentre la valutazione del profilo rischio-beneficio è, di regola, definita in concerto con gli altri paesi europei, rimane specificamente in carico all'agenzia regolatoria nazionale la definizione della rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale (SSN). Per questa ragione, a livello nazionale, il supporto della farmaco-epidemiologia ai processi regolatori si dispiega nello studio di uso, efficacia, sicurezza e valore. Un importante aspetto di questo supporto è l'indagine sui farmaci biologici e biosimilari.

I farmaci biologici hanno rivoluzionato il trattamento di numerose patologie croniche in differenti aree terapeutiche, soprattutto in ambito dermatologico, reumatologico, gastro-enterologico e onco-ematologico. L'aumentato impiego di tali farmaci, costituiti da proteine di notevoli dimensioni, è stato però associato all'insorgenza di emergenti problemi di *safety*, quali reazioni di ipersensibilità e immuno-genicità, infezioni e alcuni tipi di tumori, per cui è richiesta un'adeguata selezione dei pazienti eleggibili al trattamento ed un attento monitoraggio post-marketing, soprattutto a lungo termine [1].

A causa del loro elevato costo, inoltre, i farmaci biologici mettono a rischio la sostenibilità dell'SSN italiano [2] e, pertanto, è fondamentale assicurare un loro utilizzo appropriato in pratica clinica.

Dal 2006, successivamente alla scadenza brevettuale di alcuni farmaci biologici, sono stati introdotti nel mercato europeo i primi farmaci biosimilari, definiti dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) come farmaci biologici simili ai prodotti biologici di riferimento (*originator*) in termini di qualità, efficacia e sicurezza sulla base di un esercizio di comparabilità [3].

Vista l'intrinseca complessità del processo produttivo, i farmaci biologici, sia *originator* che biosimilari, possono presentare un certo grado di microeterogeneità dal punto di vista strutturale che si evidenzia anche tra lotti diversi dello stesso farmaco. Di conseguenza, sebbene la sequenza primaria aminoacidica debba essere perfettamente sovrapponibile e solo minime differenze siano accettate (es. grado di glicosilazione), il biosimilare e l'*originator* non potranno essere in alcun modo perfettamente identici tra loro a causa delle differenze nel processo produttivo. Tuttavia, l'esercizio di comparabilità, richiesto dalle agenzie regolatorie per l'approvazione in commercio dei biosimilari, assicura l'assenza di differenze clinicamente rilevanti con i corrispondenti farmaci biologici *originator*.

Dalla prospettiva dell'SSN, i farmaci biosimilari rappresentano un'importante opportunità di risparmio, visto il loro costo inferiore in media del 20-30% rispetto agli *originator* [4], risparmio stimato in circa 30 miliardi di euro in Europa entro il 2020 [5], ma che può essere di gran lunga superiore grazie alle procedure legate alle gare di acquisto.

A oggi, l'EMA ha approvato 53 biosimilari dei seguenti farmaci biologici: somatropina, epoetina alfa, filgrastim, pegfilgrastim, follitropina alfa, insulina glargine, insulina lispro, enoxaparina sodica (biosimilari di prima generazione), infliximab, etanercept, e adalimumab (anti-TNF alfa) e, più recentemente, teriparatide, rituximab, trastuzumab e bevacizumab [6], definiti come biosimilari di seconda generazione in quanto riguardano anticorpi monoclonali.

Rispetto all'anno precedente, l'ultimo rapporto OsMed sull'uso dei farmaci in Italia nel 2018 ha confermato l'incremento nell'uso di tutti i farmaci biosimilari disponibili in commercio già da quasi 15 anni, soprattutto quelli di prima generazione, come epoetine (+24,4%), somatropina (+22,3%) e fattori della crescita granulocitaria (+12,7%), contribuendo al -8,6% e -12,7% della riduzione della spesa di epoetine e fattori della crescita granulocitaria. Si evidenzia, inoltre, un trend in crescita relativamente all'uso di biosimilari di più recente commercializzazione, come infliximab, etanercept, insulina glargine e rituximab. Inoltre, nel 2018 sono stati commercializzati per la prima volta i farmaci biosimilari dell'adalimumab, dell'eparina a basso peso molecolare, del trastuzumab e dell'insulina lispro [7].

Il recente progetto multicentrico *Assessment of short and long term risk-benefit profile of biologics through healthcare database network in Italy* della durata di 4 anni, finanziato dal Ministero della salute, ha valutato il pattern di utilizzo e il profilo beneficio-rischio dei farmaci biosimilari di prima generazione (somatropina, epoetine e fattori stimolanti la crescita granulocitaria) tramite un network di banche dati amministrative, che includevano informazioni su più di 13 milioni di assistiti provenienti da 6 regioni italiane. È emersa una rilevante eterogeneità interregionale nell'utilizzo dei biosimilari, probabilmente come conseguenza di differenti politiche sanitarie regionali volte a promuovere l'uso di questi farmaci [8-10]. Non sono state evidenziate però differenze statisticamente significative nell'*effectiveness* [11,12] e nella sicurezza [13] comparativa fra biosimilari e *originator*. In particolare, alcuni di questi studi sono stati considerati come evidenza scientifica [11-13] per l'aggiornamento delle linee guida 2019 dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO)/American Society of Hematology, sulla gestione dell'anemia con epoetine in pazienti oncologici, specificamente a supporto della raccomandazione numero 5: "l'epoetina alfa, beta, darbepoetina e i biosimilari dell'epoetina alfa sono equivalenti in termini di efficacia e sicurezza" [14].

Alla luce dei risultati ottenuti dal suddetto progetto finanziato dal Ministero della salute come di altre progettualità condotte in Italia anche con fondi di farmacovigilanza e della recente commercializzazione dei biosimilari di differenti anticorpi monoclonali,

emerge la necessità di condurre studi post-marketing in aree terapeutiche in cui i farmaci biologici giocano un ruolo fondamentale, come l'ambito gastro-enterologico, reumatologico, dermatologico e onco-ematologico. A tal proposito, è stato recentemente approvato dall'AIFA per finanziamento con fondi di farmacovigilanza il progetto multi-regionale *VALutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici Originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica tramite la costituzione di un network unico multiregionale per l'analisi integrata di dati provenienti da banche dati sanitarie, sorveglianze attive e REgistri clinici – progetto VALORE*. Ai fini degli obiettivi del progetto, sarà possibile istituire un network unico multi-regionale (con la disponibilità dei dati di circa 54 milioni di assistiti in 16 regioni italiane) finalizzato all'integrazione e all'analisi di dati provenienti da banche dati amministrative regionali e da registri clinici già esistenti.

Per la costituzione di tale network il progetto sarà strutturato in un'attività *core*, essenziale ai fini della realizzazione del network unico, e da diverse attività satelliti (*workpackages*) complementari a essa, finalizzate rispettivamente al monitoraggio di farmacovigilanza attiva su Rituximab in ambito onco-ematologico, monitoraggio di farmacovigilanza attiva in ambito reumatologico, dermatologico e gastro-enterologico e infine survey sulla conoscenza dei biosimilari e interventi formativi.

Nel rispetto delle normative vigenti sulla privacy, la costruzione di un network di diverse fonti dati rappresenta uno strumento che permette di superare da una parte i limiti tradizionali legati alle banche dati amministrative (mancanza di alcuni dettagli clinici, quali parametri di efficacia, informazione sugli stili di vita ecc.) e dall'altra quelli legati ai registri clinici (ridotta numerosità dei pazienti arruolati e anni di follow-up, limitata capacità di osservare il paziente a lungo termine soprattutto per quanto concerne le reazioni avverse da farmaci - ADR - gravi che portano ad ospedalizzazione).

Queste esperienze mostrano la maturità raggiunta nella capacità dei farmacoepidemiologi italiani di fornire all'AIFA il supporto conoscitivo utile a supportare la funzione regolatoria.

## Bibliografia

1. Su CG, Lichtenstein GR. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Nov; 125 (5):1544–6.
2. Blackstone EA, et al. The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits*. 2013; 6: 469-78.
3. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Disponibile al link: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf).

4. Genazzani AA, et al. Biosimilar drugs : concerns and opportunities. *Biodrugs*. 2007;21:351-6.
5. Hausteijn R, et al. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *GaBI J*. 2012; 1:120-6.
6. European Medicines Agency. European public assessment reports- Biosimilars. Disponibile al link: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit).
7. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei Farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2018, 2018, 2–6.
8. Ingrasciotta Y, 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; 29:275-84.
9. Marciànò I, et al. How did the Introduction of Biosimilar Filgrastim Influence the Prescribing Pattern of Granulocyte Colony-Stimulating Factors? Results from a Multicentre, Population-Based Study, from Five Italian Centres in the Years 2009-2014. *BioDrugs*. 2016 May 2.
10. Marciànò, I., Ingrasciotta, Y., Giorgianni, F., Ientile, V., Chinellato, A., Tari, D. U., Trifirò, G. Pattern of Use of Biosimilar and Originator Somatropin in Italy: A Population-Based Multiple Databases Study During the Years 2009-2014. *Frontiers in Endocrinology*. 2018; 9, 95. Disponibile al link: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00095>.
11. 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. *Journal of Nephrology*. 2017; Disponibile al link: <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0419-5>.
12. Ingrasciotta, Y., Giorgianni, F., Marciànò, I., Bolcato, J., Pirolo, R., Chinellato, A., Trifirò, G. 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), 1–16. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155805>.
13. Trotta, F., Belleudi, V., Fusco, D., Amato, L., Mecozzi, A., Mayer, F., Addis, A. Comparative effectiveness and safety of erythropoiesis-stimulating agents (biosimilars vs originators) in clinical practice: a population-based cohort study in Italy. *BMJ Open*. 2017; 7(3), e011637. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011637>.
14. Bohlius, J., Bohlke, K., Castelli, R., Djulbegovic, B., Lustberg, M. B., Martino, M., Lazo-Langner, A. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; JCO.18.02142. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02142>.



---

# IL DOCUMENTO IN SINTESI: LE DOMANDE E LE RISPOSTE

## Farmaci per le patologie autoimmuni

*Quali e quante sono state le traiettorie di utilizzo dei farmaci biologici dal 2015 ad oggi nei pazienti con artrite reumatoide in Toscana? Quali sono le caratteristiche dei pazienti nelle diverse traiettorie?*

I pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con DMARD biologici nel periodo compreso tra il 2010 ed il 2015 hanno avuto nei tre anni successivi tre tipi di traiettoria di utilizzo del farmaco: pazienti che hanno avuto una graduale e moderata diminuzione dell'utilizzo del biologico nel tempo (traiettoria 1), pazienti che hanno mantenuto un buon utilizzo del farmaco nel tempo (traiettoria 2) e pazienti che hanno avuto una rapida diminuzione dell'utilizzo del farmaco entro un anno (traiettoria 3). Non sono state riscontrate differenze in termini di sesso ed età tra le traiettorie, tuttavia nell'anno precedente i pazienti della terza traiettoria avevano avuto un numero medio maggiore di visite ed i pazienti della seconda traiettoria hanno avuto una frequenza maggiore di fratture. Il farmaco biologico utilizzato all'inizio del trattamento è risultato predittivo della traiettoria: i pazienti che hanno iniziato il trattamento con infliximab, certolizumab pegol o golimumab si sono distribuiti nella prima traiettoria e hanno avuto una diminuzione prima lieve e poi moderata dell'utilizzo del farmaco nel tempo; i pazienti che hanno iniziato la terapia biologica con etanercept o infliximab si sono distribuiti nella seconda traiettoria e hanno avuto una diminuzione lieve dell'utilizzo del farmaco biologico nel tempo; i pazienti che hanno iniziato la terapia biologica con abatacept, certolizumab pegol, golimumab o tocilizumab si sono distribuiti nella terza traiettoria e hanno smesso di prendere il farmaco dopo 3 trimestri di osservazione. Nessuna differenza è stata osservata tra l'utilizzo di adalimumab e le tre traiettorie.

*Come si è evoluta negli ultimi 10 anni la prescrizione del primo "farmaco antireumatico modificante la malattia" in pazienti trattati con farmaci anti-TNF nei centri reumatologici, gastroenterologici e dermatologici toscani?*

La terapia delle malattie infiammatorie croniche immuno-mediate non ha registrato grossi cambiamenti negli ultimi dieci anni in tutte le discipline in termini di primo farmaco biologico utilizzato e terapia di prima linea. Si registra una quota di pazienti in progressivo aumento che sembrerebbe essere esposta a trattamento con anti-TNF in prima linea. Questo uso potrebbe essere stato favorito dalla disponibilità di farmaci biosimilari meno costosi e dall'aggiornamento delle linee guida di trattamento. Da

notare che una quota di questi pazienti potrebbe aver effettuato il trattamento di prima linea in altre regioni e quindi non essere effettivamente in prima linea con un biologico. Nel caso della psoriasi in generale i pazienti possono non aver fatto terapia per molti anni oppure avere delle controindicazioni alla terapia tradizionale.

*In Lazio quale impatto ha avuto la gravidanza sulle terapie farmacologiche per terapie croniche in patologie autoimmuni?*

La gravidanza ha influenzato significativamente i pattern prescrittivi dei trattamenti farmacologici delle terapie autoimmuni in Lazio. L'abbandono delle terapie ha riguardato sia i farmaci sistemici che i farmaci biologici, sia nelle pazienti con psoriasi che in quelle con artrite reumatoide. In questo ultimo setting clinico l'uso dei corticosteroidi si è mostrato persistente nel corso della gravidanza.

*Quanti pazienti hanno mostrato una potenziale mancata diagnosi precoce in un periodo precedente l'inizio della terapia per malattie croniche infiammatorie intestinali, e quanto può essere stato il potenziale ritardo?*

Circa il 20% dei pazienti osservati presenta almeno un accesso in pronto soccorso per eventi gastrointestinali nei cinque anni precedenti l'inizio della terapia con mesalazina e budesonide, con un potenziale ritardo diagnostico che risulta essere compreso tra i 12 e i 24 mesi. In circa il 60% dei pazienti affetti da MICI non è stata registrata alcuna indagine endoscopica a carico del Sistema sanitario nei 5 anni precedenti l'inizio della terapia. Dal momento che il referto endoscopico risulta essere cardine per la diagnosi di MICI, si suppone che la quota di pazienti precedentemente descritta abbia effettuato questo tipo di indagine in regime privato.

## **Farmaci antidepressivi**

*A cosa si può ricondurre il maggior consumo di farmaci antidepressivi che si osserva in Toscana quando la si compara alle altre regioni italiane?*

Nell'azienda sanitaria di cui fa parte Firenze si è osservata tra gli adulti dal 2009 e al 2013 un'incidenza di utilizzo di farmaci antidepressivi maggiore del 10% rispetto all'incidenza osservata nell'azienda di cui fa parte Bologna. Nella zona toscana la distribuzione delle caratteristiche dei pazienti (più giovani, maggior utilizzo di SSRi) suggerisce che vi sia un ricorso più frequente a questi farmaci per indicazioni più comuni in questi strati della popolazione, quali il disturbo d'ansia. Nei cinque anni

successivi all'inizio della terapia, inoltre, si è osservata nell'area toscana una prevalenza maggiore di traiettorie di trattamento continuative e/o prolungate, specialmente tra gli anziani e tra le persone con probabile indicazione di depressione.

Questo suggerisce che il maggior consumo osservato in Toscana si riconduca in parte a una maggior propensione a iniziare la terapia, in parte a una maggior riluttanza a interromperla.

## **Farmaci per il sistema cardiovascolare**

*Esiste una differenza in termini di aderenza e persistenza tra gli utilizzatori di NAO con regime posologico 1 volta al giorno (QD) vs 2 volte al giorno (BID)? Esistono delle modalità di switch da QD a BID vs switch da BID a QD?*

L'aderenza ai NAO durante un anno dall'inizio del trattamento è stata molto elevata nella popolazione di studio, indipendentemente dalla posologia del NAO utilizzato. La persistenza al trattamento è stata bassa, l'alta aderenza implica che l'interruzione è stata generalmente temporanea, quindi la persistenza è in questo caso una misura parzialmente fuorviante. Lo switch durante i primi 12 mesi di trattamento è stato molto raro, indipendentemente dalla posologia.

*Quanto di frequente gli utilizzatori toscani di dabigatran hanno fatto ricorso all'idarucizumab, il suo antidoto? Per quali ragioni vi hanno fatto ricorso? E quali sono stati gli esiti di questi pazienti?*

Tra il 2015 e il 2018, nel database della Regione Toscana sono state registrate 112 somministrazioni di idarucizumab, corrispondenti a un'incidenza d'uso di 4,2 casi per 1.000 anni-persona di esposizione a dabigatran. Una successiva analisi ha permesso di individuare 47 pazienti trattati con idarucizumab e caratterizzare tali pazienti. In particolare, come atteso, si è osservato un uso in pazienti molto vecchi e con una lieve prevalenza nei maschi. Nel campione di 47 pazienti che è stato possibile identificare tra il 2015 e il 2019, 17 (36,1%) hanno utilizzato l'idarucizumab per un intervento chirurgico d'urgenza, mentre gli altri 30 (63,9%) hanno utilizzato l'antidoto per sanguinamento incontrollato. In questo campione, otto soggetti (17%) sono deceduti entro trenta giorni. Questi dati preliminari non permettono di trarre alcuna inferenza tra i risultati d'esito e il profilo beneficio-rischio *real-world* dell'idarucizumab. Tuttavia, la capacità di tracciare questo antidoto a prescrizione essenzialmente intra-ospedaliera, permette di iniziare un percorso di monitoraggio sul pattern prescrittivo e sul profilo di rischio potenzialmente associato a eventi trombo-embolici.

*L'effetto protettivo dell'aspirina a basse dosi sul rischio d'insorgenza di tumore al colon-retto è indipendente dalle modalità con il farmaco viene assunto nella prevenzione cardiovascolare secondaria?*

Nei pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria, l'effetto protettivo dell'aspirina a basse dosi rispetto al rischio d'insorgenza di cancro del colon-retto appare dipendere dalla durata e dall'aderenza al trattamento. In questo studio, soltanto gli utilizzatori con un numero totale di unità posologiche dispensate superiore a 2.310 e coloro con una frequenza d'uso maggiore di 8 giorni su 10 per più di 5 anni hanno mostrato una riduzione del rischio di cancro del colon-retto (30% circa) rispetto ai non utilizzatori.

*Quanti pazienti hanno presentato interazioni farmaco-farmaco (DDI) alla dimissione da ricovero ospedaliero per patologie cardiovascolari in un ospedale toscano? Che impatto hanno avuto le DDI sulla salute di questi pazienti?*

Oltre il 20% dei nostri pazienti è stato dimesso con almeno un'interazione (moderata o grave) e all'interno di questo gruppo, i pazienti sono stati esposti a quasi 2 interazioni (in media 1,8 DDI per paziente).

Il numero medio di DDI per paziente aumenta con l'aumentare del numero di farmaci prescritti alla dimissione e una parte considerevole dei pazienti osservati nel breve follow-up ha avuto un evento avverso che potrebbe essere stato dovuto a DDI.

Analizzando il dettaglio dei farmaci coinvolti nelle DDI, abbiamo osservato che l'interazione grave più frequente è stata la combinazione di alcuni farmaci antidepressivi con un farmaco diuretico (SSRI con Furosemide) una interazione associata ad un aumentato rischio di cardiotoxicità, che pertanto costituisce un rischio su cui porre particolare attenzione in una popolazione di pazienti con patologie cardiovascolari.

*Chi sono, e quanti sono, i pazienti trattati con farmaci PCSK9i nei primi 18 mesi di disponibilità di questi farmaci? Quale era la precedente terapia ipolipemizzante? In che modo sono impiegati i PCSK9i?*

Durante i primi 18 mesi di disponibilità di questi farmaci il numero di pazienti in trattamento è risultato contenuto e nel periodo analizzato per la prima volta in questo rapporto (ultimi mesi del 2018) l'aggiunta di nuovi pazienti al trattamento non ha subito accelerazioni né decelerazioni rispetto al periodo precedente. Il 35,7%

dei pazienti in prevenzione primaria e il 17,0% di quelli in prevenzione secondaria non presentava nessuna erogazione di ipolipemizzanti a carico dell'SSN nei 6 mesi antecedenti la prescrizione di PCSK9i. Nei primi 6 mesi di terapia oltre l'80% dei pazienti è risultato aderente, sia con evolocumab che con alirocumab. Il 71% degli utilizzatori di PCSK9i è risultato persistente durante l'intero follow-up. Il trattamento è stato interrotto immediatamente dopo la prima prescrizione dal 4,4% dei soggetti che avevano iniziato la terapia con evolocumab e dal 3,3% di quelli che avevo iniziato la terapia con alirocumab. Oltre il 98% dei pazienti in terapia con PCSK9i non assumeva altre terapie ipolipemizzanti in associazione a questi farmaci.

### Farmaci antidiabetici

*Nei pazienti con diabete tipo 2 da quattro diverse regioni italiane, l'aggiunta di una gliptina alla monoterapia con metformina può ritardare la successiva intensificazione del trattamento se comparata all'aggiunta di una sulfonilurea?*

I risultati di questo studio suggeriscono che, in quattro regioni italiane, l'aggiunta di una gliptina alla monoterapia con metformina non abbia ritardato la successiva intensificazione del trattamento se comparata all'aggiunta di una sulfonilurea. Di conseguenza, l'ipotesi di un'aumentata *durability* dell'efficacia ipoglicemizzante degli iDPP4 rispetto a SU non appare supportata da questo studio.

### Farmaci per l'emicrania

*Quali sono state le differenze di genere nelle modalità di utilizzo dei triptani in Toscana nel 2017?*

La differenze di genere più significative riguardo alle modalità di utilizzo dei triptani in Toscana nel 2017 hanno riguardato la prevalenza e l'incidenza d'uso, entrambe di oltre tre volte superiori nelle femmine rispetto ai maschi. Il consumo durante un anno di osservazione è risultato tendenzialmente più intenso e regolare nelle femmine rispetto ai maschi. Tra gli utilizzatori prevalenti, i soggetti con una forte controindicazione all'utilizzo di un triptano dovuta ad un pregresso evento cardiovascolare acuto grave sono stati in percentuale minore tra le femmine rispetto ai maschi (1,8% vs 3,7%). Gli *overuser*, ovvero gli utilizzatori potenzialmente a rischio di sviluppare il *medication overuse headache* o già affetti da tale disturbo, sono risultati essere una percentuale esigua degli utilizzatori prevalenti, sebbene non trascurabile, in entrambi i generi (maschi: 2,1% vs femmine: 1,5%).

## Farmaci oncologici

*Come è cambiato tra il 2009 e il 2017 il trattamento farmacologico di prima linea dei pazienti non operati con NSCLC diagnosticati presso l'Azienda ospedaliero-universitaria Senese?*

Rispetto al periodo 2009-2013, tra il 2014 e il 2017 vi è stato un maggior ricorso a farmaci innovativi, come target therapy e immunoterapie, per il trattamento di prima linea dei pazienti non operati con NSCLC diagnosticato presso l'AOUS. Concomitantemente è cresciuta la registrazione dell'utilizzo dei test di caratterizzazione molecolare del tumore necessari ad orientare la scelta farmacoteraputica. I pazienti trattati con una target therapy che non avevano un test dell'EGFR registrato nel referto della valutazione anatomo-patologica sono passati dal 42% nel 2009-2013 all'8% nel 2014-2017. I pazienti che hanno ricevuto una terapia target tra il 2014 e il 2017 (9%) sono stati una percentuale doppia rispetto al periodo 2009-2013 (4,4%). Gefitinib (n=22) e erlotinib (n=21) sono state le target therapy più utilizzate. Nel 2017 sono state osservate le prime immunoterapie con nivolumab (n=2) e pembrolizumab (n=1).

## Farmaci per la fertilità

*Nel trattamento di procreazione medicalmente assistita, quali sono le scelte tra gonadotropine estrattive e ricombinanti e quale ruolo giocano i biosimilari? Le prescrizioni delle diverse formulazioni dimostrano variazioni temporali e spaziali?*

Nella pratica clinica si osserva una più alta proporzione di prescrizioni delle formulazioni ricombinanti, con un trend in aumento, dovuto anche alla recente introduzione in commercio del biosimilare ricombinante.

Quali e quante sono state le traiettorie di utilizzo dei farmaci biologici dal 2015 ad oggi nei pazienti con artrite reumatoide in Toscana? Quali sono le caratteristiche dei pazienti nelle diverse traiettorie?

Come si è evoluta negli ultimi 10 anni la prescrizione del primo "farmaco antireumatico modificante la malattia" nei centri reumatologici, gastroenterologici e dermatologici toscani?

In Lazio quale impatto ha avuto la gravidanza sulle terapie farmacologiche per terapie croniche in patologie autoimmuni?

Quanti pazienti hanno mostrato una potenziale mancata diagnosi precoce in un periodo precedente l'inizio della terapia per malattie croniche infiammatorie intestinali, e quanto può essere stato il potenziale ritardo?

## SEZIONE 1

### FARMACI

#### PER LE PATOLOGIE AUTOIMMUNI:

- TRAIETTORIE DI TRATTAMENTO NELL'ARTRITE REUMATOIDE
- IL PRIMO DMARD PER AREA SPECIALISTICA
- GRAVIDANZA E PATTERN PRESCRITTIVI NELLA PSORIASI E ARTRITE REUMATOIDE
- MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI E RITARDO DIAGNOSTICO



---

# 1. FARMACI PER LE PATOLOGIE AUTOIMMUNI

## TRAIETTORIE DI TRATTAMENTO NELL'ARTRITE REUMATOIDE

*Ersilia Lucenteforte, Irma Convertino, Sabrina Giometto, Sara Ferraro, Marco Fornili, Corrado Blandizzi, Marco Tuccori, Università di Pisa*

*Rosa Gini, Agenzia regionale di sanità della Toscana*

*Marta Mosca, Massimiliano Cazzato, Azienda ospedaliero-universitaria Pisana*

*Giuseppe Turchetti, Valentina Lorenzoni, Leopoldo Trieste, Scuola superiore Sant'Anna*

### DOMANDA

Quali e quante sono state le traiettorie di utilizzo dei farmaci biologici dal 2015 ad oggi nei pazienti con artrite reumatoide in Toscana? Quali sono le caratteristiche dei pazienti nelle diverse traiettorie?

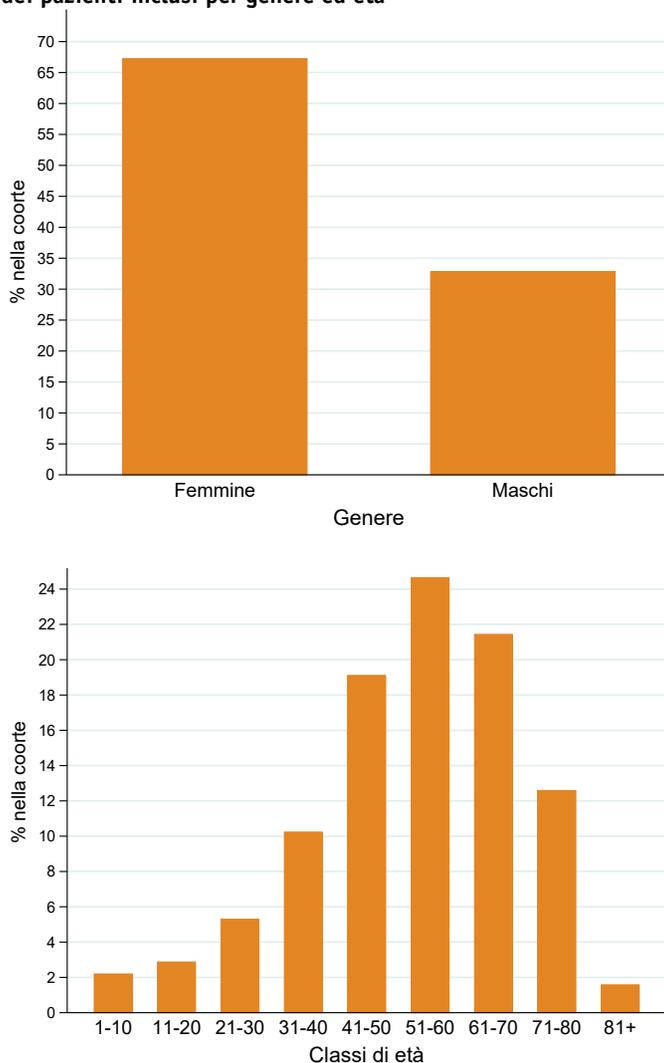
### CONTESTO DELLA DOMANDA

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica immuno-mediata caratterizzata da decorso progressivo. Essa ha un impatto negativo significativo sulla qualità di vita dei pazienti ed un tasso di mortalità elevato [1-3]. In Italia, la prevalenza di AR varia dallo 0,3 allo 0,7% [4]. L'approccio farmacologico mira a controllare il decorso progressivo della malattia (farmaci modificatori del decorso della malattia, DMARD) oltre che ad alleviare il dolore (analgesici) e l'infiammazione (glucocorticoidi - GC e farmaci antinfiammatori non steroidei). L'aderenza alle terapie di fondo è stimata variare tra il 30% e l'80% [5]. I metodi più frequentemente utilizzati per stimare l'aderenza, quale ad esempio quello della *proportion of days covered* (PDC) non sono in grado di misurare le variazioni nel tempo dell'aderenza medesima. Al contrario, il modello di traiettorie basato sui gruppi (GBTM) è un metodo statistico che analizza l'evoluzione di un risultato nel tempo [6]. Il metodo GBTM non è mai stato impiegato per valutare le traiettorie di trattamento nell'artrite reumatoide e potrebbe consentire di identificare predittori specifici di traiettoria utili a indirizzare le scelte terapeutiche [7]. Presso l'Università di Pisa è stato lanciato il progetto PATHFINDER [7] che prevede la valutazione delle traiettorie di trattamento dell'artrite reumatoide.

### COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Seguendo le indicazioni del protocollo dello studio PATHFINDER [7], abbiamo classificato i DMARD in questo modo: *DMARD biologici anti-TNF* (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab), *DMARD biologici non-anti-*

**Figura 1**  
**Distribuzione dei pazienti inclusi per genere ed età**



*TNF* (abatacept, rituximab, tocilizumab, sarilumab) e *DMARD sintetici diretti a target* (tofacitinib, baricitinib).

Abbiamo estratto tutte le prime prescrizioni di questi farmaci erogate tra il 2010 e il 2015 e la data associata a questa prima prescrizione è stata definita come data indice, mentre il farmaco associato come farmaco indice. Tra i nuovi utilizzatori di farmaci

biologici, abbiamo selezionato i soli pazienti registrati in Toscana come assistibili e che avevano almeno 12 mesi di osservazione nei registri toscani precedenti la prima prescrizione (look-back). Sono stati esclusi i pazienti che avevano avuto come prima prescrizione il rituximab, che avendo anche indicazioni onco-ematologiche avrebbe potuto identificare pazienti non reumatologici. A partire da questa coorte di soggetti, abbiamo selezionato coloro che avevano una diagnosi di artrite reumatoide in un periodo di tempo compreso tra 5 anni prima e 1 anno dopo la data indice, oppure che avevano avuto almeno una visita reumatologica registrata in un intervallo compreso tra 1 anno prima e 1 anno dopo la data indice, che avevano 3 anni di osservazione dopo la data indice (follow-up) ed almeno tre prescrizioni dopo la data indice.

Abbiamo osservato 11.110 pazienti con una prima prescrizione di DMARD (bDMARD o tsDMARD) tra il 2010 e il 2015. Dopo aver escluso i soggetti che non si agganciavano all'anagrafe o avevano le variabili anagrafiche errate (20,45%), che non avevano almeno un anno di storia nei database (1,4%) e che avevano una prescrizione di rituximab alla data indice (25,1%), abbiamo individuato 6.323 pazienti (56,9%). Tra i 6.323 soggetti, 3.468 (54,8%) avevano una diagnosi di artrite reumatoide (1.567, 24,8%) o una visita reumatologica registrata (2.861, 45,2%), 5.242 (82,9%) avevano almeno 3 prescrizioni dopo la data indice e 6.123 (96,8%) avevano almeno 3 anni di follow-up. Componendo questi criteri di inclusione (una diagnosi oppure una visita, almeno tre prescrizioni e tre anni di follow-up) abbiamo ottenuto 3.097 soggetti (27,9% dei primi utilizzatori dei farmaci in studio tra il 2010 e il 2015).

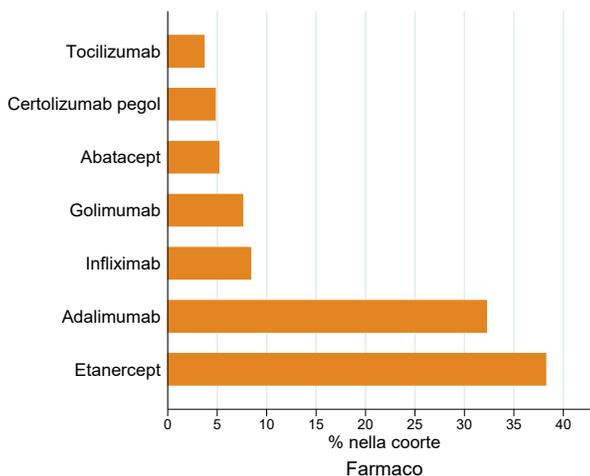
La maggior parte dei soggetti era di sesso femminile, la classe di età più frequentemente osservata era 51-60 anni seguita dalla classe 61-70 anni e 41-50 anni (19,1%, **Figura 1**).

Nell'anno precedente la data indice, i pazienti avevano avuto in media 6 visite reumatologiche, il 20,8% presentava altre malattie infiammatorie immuno-mediate concomitanti e la maggior parte di essi aveva utilizzato DMARD convenzionali (74,1%), glucorticoidi (71,1%), antiinfiammatori non steroidei (66,2%) e meno di un terzo (28,1%) analgesici oppioidi e non (**Tabella 1**).

**Tabella 1**  
**Descrizione della coorte**

	N (%)
Totale pazienti	3.097
Numero di visite reumatologiche nel periodo di look-back, media (deviazione standard)	6,23 (5,8)
<b>Comorbidità nel periodo di look-back</b>	
Patologia polmonare	43 (1,4)
Infarto del miocardio	8 (0,3)
Altri disturbi cardiovascolari	73 (2,4)
Ictus	21 (0,7)
Ipertensione	86 (2,8)
Diabete	62 (2,0)
Fratture	26 (0,8)
Depressione	13 (0,4)
Ulcera gastrointestinale	-
Altri disturbi gastrointestinali	8 (0,3)
Sindrome di Sjogren's	17 (0,5)
Noduli reumatoidi	1 (0,0)
Miopatia	2 (0,1)
Polineuropatia	2 (0,1)
Altre malattie infiammatorie immuno-mediate	644 (20,8)
Cancro	51 (1,6)
<b>Terapie non biologiche nel periodo di look-back</b>	
Glucorticoidi	2.201 (71,1)
Antinfiammatori non-steroidi	2.050 (66,2)
Analgesici oppioidi	864 (27,9)
Analgesici non oppioidi	5 (0,2)
DMARDS sintetici convenzionali	2.296 (74,1)

**Figura 2**  
**Distribuzione del farmaco indice nella coorte**



Tutti i pazienti sono stati osservati dalla data indice fino al primo evento tra i seguenti: decesso, cancro, gravidanza o fine dell'osservazione (3 anni). Si è quindi proceduto al calcolo dell'aderenza trimestrale (non cumulata), data dal rapporto tra il numero di giorni coperti dal farmaco e il numero totale di giorni compresi nell'intervallo trimestrale. La copertura è stata calcolata come prodotto tra il numero di dosi giornaliere definite e il numero di confezioni.

Per ogni paziente sono stati calcolati 12 valori di aderenza corrispondenti ai valori di aderenza dei 12 trimestri, che componevano i 3 anni di osservazione.

I soggetti sono stati raggruppati in base ai pattern di utilizzo del farmaco nel tempo adottando il *group-based trajectory model* (GBTM). Il metodo prevede una procedura in 3 step: 1) calcolo di 24 misure statistiche che descrivono le caratteristiche delle traiettorie; 2) analisi fattoriale basata sulle precedenti misure, al fine di selezionare quelle che meglio descrivono le traiettorie; 3) classificazione delle traiettorie in cluster sulla base delle misure precedentemente selezionate.

Relativamente alla scelta del numero di cluster, si è scelto come metodo quello basato sull'algoritmo *k-means* che prevede un sistema iterativo di assegnazione delle osservazioni al cluster più "vicino" scegliendo come centroidi iniziali dei  $k$  cluster,  $k$  punti casuali e modificando ad ogni iterazione tali centroidi ricalcolando il valore medio per ogni cluster. Il  $k$  iniziale si è scelto sulla base di quello "consigliato" dal maggior numero di indicatori tra i 30 forniti dal pacchetto di R utilizzato, che si basano sulla somma delle distanze tra/entro cluster, sulle matrici di dispersione tra/entro cluster, sul numero totale di coppie di osservazioni presenti nel dataset, appartenenti allo stesso cluster e appartenenti a cluster diversi.

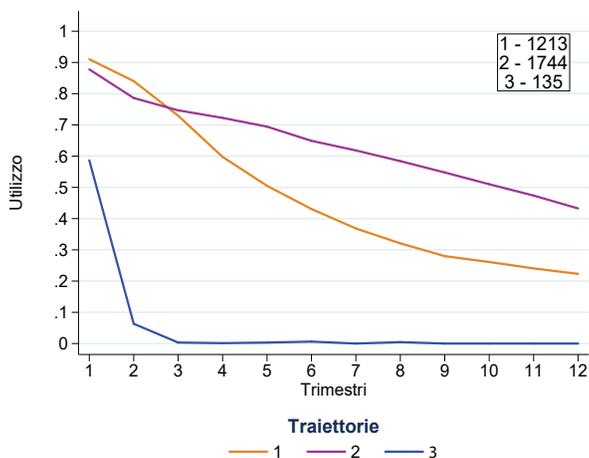
Abbiamo individuato le traiettorie utilizzando il pacchetto *traj* di R [8], mentre abbiamo scelto il numero di cluster utilizzando il pacchetto *NbClust* di R [9].

Alla luce di quanto descritto, è stato selezionato il modello a 3 traiettorie di trattamento (**Figura 3**).

La prima traiettoria include 1.213 individui ed è caratterizzata da una diminuzione lieve dell'utilizzo del farmaco nei primi due anni di osservazione e una diminuzione moderata nell'ultimo anno di osservazione. In particolare, l'utilizzo è stato pari al 91% nel primo trimestre e al 22% nell'ultimo trimestre. La seconda traiettoria comprende 1.744 individui ed è caratterizzata da una diminuzione lieve e costante dell'utilizzo del farmaco. L'utilizzo è pari all'88% nel primo trimestre e al 43% nell'ultimo trimestre. La terza traiettoria include 135 individui che smettono di prendere il farmaco dopo 3 trimestri di osservazione. L'utilizzo è pari al 59% nel primo trimestre.

Le tre traiettorie sono state confrontate in base alle caratteristiche dei soggetti (**Tabella 2**). Non abbiamo osservato nessuna differenza tra le tre traiettorie in termini di genere ed età al momento del primo utilizzo del biologico. Durante l'anno precedente la

**Figura 3**  
**Traiettorie di trattamento**



dispensazione del primo biologico, i soggetti appartenenti alla terza traiettoria avevano avuto un numero maggiore, in media, di visite specialistiche, e i pazienti inclusi nella seconda traiettoria avevano sperimentato più frequentemente una frattura ( $p = 0,013$ ) rispetto ai pazienti inclusi nella prima e terza traiettoria. Per quanto riguarda il primo biologico utilizzato (farmaco indice), i pazienti della prima traiettoria hanno utilizzato per la maggior parte etanercept (35,7%), adalimumab (32,8%) e golimumab (10,1%), i pazienti della seconda traiettoria hanno utilizzato maggiormente etanercept (40,3%), adalimumab (32,5%) ed infliximab (9,1%) ed infine i pazienti della terza traiettoria hanno utilizzato maggiormente etanercept (34,8%), adalimumab (23,0%) e abatacept (13,3%). Tutti i DMARD biologici in studio, eccetto adalimumab, si sono distribuiti diversamente nelle tre traiettorie. Questo risultato ci mostra che il tipo di farmaco utilizzato dal paziente all'inizio del trattamento biologico può essere predittivo della traiettoria di utilizzo che il paziente ha seguito nel tempo. In particolare, i pazienti che hanno iniziato la terapia biologica con infliximab, certolizumab pegol o golimumab si sono distribuiti nella prima traiettoria, quindi hanno avuto una diminuzione lieve dell'utilizzo del farmaco nei primi due anni di osservazione e una diminuzione moderata nell'ultimo anno di osservazione; i pazienti che hanno iniziato il farmaco con etanercept o infliximab si sono distribuiti nella seconda traiettoria, quindi hanno avuto una diminuzione lieve dell'utilizzo del farmaco biologico nel tempo; I pazienti che hanno iniziato la terapia biologica con abatacept, certolizumab pegol, golimumab o tocilizumab si sono distribuiti nella terza traiettoria, quindi hanno smesso di prendere il farmaco dopo 3 trimestri di osservazione.

**Tabella 2**  
**Caratteristiche stratificate per gruppi di trattamento**

	1° traiettoria, N(%)	2° traiettoria, N(%)	3° traiettoria, N(%)	p-value
<b>N</b>	1213	1744	135	
<b>Genere</b>				0,128
Femmine	789 (65,0)	1195 (68,5)	93 (68,9)	
Maschi				
<b>Età in anni</b>				0,346
Media (dev. st.)	53,4 (16,1)	52,5 (16,9)	52,8 (17,3)	
<b>Classi di età</b>				0,938
≤20	57 (4,7)	93 (5,3)	7 (5,2)	
21-40	177 (14,6)	284 (16,3)	19 (14,1)	
41-50	242 (20,0)	325 (18,6)	25 (18,5)	
51-60	296 (24,4)	431 (24,7)	34 (25,2)	
61-70	265 (21,8)	364 (20,9)	34 (25,2)	
71-80	159 (13,1)	216 (12,4)	14 (10,4)	
≥80	17 (1,4)	31 (1,8)	2 (1,5)	
<b>Numero di visite reumatologiche nel periodo di look-back</b>				<0,001
Media (dev. st.)	6,3 (5,6)	6,0 (5,4)	8,3 (10,2)	
<b>Comorbidità nel periodo di look-back</b>				
Patologia polmonare	15 (1,2)	26 (1,5)	2 (1,5)	0,841
Infarto del miocardio	3 (0,2)	5 (0,3)	0 (0,0)	0,815
Altri disturbi cardiovascolari	31 (2,6)	39 (2,2)	3 (2,2)	0,849
Ictus	12 (1,0)	9 (0,5)	0 (0,0)	0,188
Ipertensione	28 (2,3)	55 (3,2)	3 (2,2)	0,358
Diabete	22 (1,8)	38 (2,2)	2 (1,5)	0,711
Fratture	4 (0,3)	22 (1,3)	0 (0,0)	0,013
Depressione	5 (0,4)	8 (0,5)	0 (0,0)	0,729
Ulcera gastrointestinale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Altri disturbi gastrointestinali	2 (0,2)	5 (0,3)	1 (0,7)	0,431
Sindrome di Sjogren's	6 (0,5)	10 (0,6)	1 (0,7)	0,916
Noduli reumatoidi	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,461
Miopia	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,7)	0,005
Polineuropatia	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0,923
Altre malattie infiammatorie immuno-mediate	272 (22,4)	341 (19,6)	31 (23,0)	0,138
Cancro	22 (1,8)	29 (1,7)	0 (0,0)	0,291
<b>Terapie nel periodo di look-back</b>				
Glucorticoidi	849 (70,0)	1256 (72,0)	92 (68,1)	0,366
Antinfiammatori non steroidei	804 (66,3)	1165 (66,8)	78 (57,8)	0,102
Analgesici oppioidi	343 (28,3)	484 (27,8)	34 (25,2)	0,742
Analgesici non oppioidi	4 (0,3)	1 (0,1)	0 (0,0)	0,172
DMARD sintetici convenzionali	906 (74,7)	1289 (73,9)	99 (73,3)	0,869
<b>Farmaco indice</b>				
Abatacept	55 (4,5)	86 (4,9)	18 (13,3)	<0,001
Etanercept	433 (35,7)	703 (40,3)	47 (34,8)	0,028
Infliximab	98 (8,1)	158 (9,1)	2 (1,5)	0,008
Adalimumab	398 (32,8)	567 (32,5)	31 (23,0)	0,062
Certolizumab pegol	75 (6,2)	63 (3,6)	10 (7,4)	0,002
Golimumab	122 (10,1)	98 (5,6)	14 (10,4)	<0,001
Tocilizumab	32 (2,6)	69 (4,0)	13 (9,6)	<0,001

## RISPOSTA

I pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con DMARD biologici nel periodo compreso tra il 2010 ed il 2015 hanno avuto nei tre anni successivi tre tipi di traiettoria di utilizzo del farmaco: pazienti che hanno avuto una graduale e moderata diminuzione dell'utilizzo del biologico nel tempo (traiettoria 1), pazienti che hanno mantenuto un buon utilizzo del farmaco nel tempo (traiettoria 2) e pazienti che hanno avuto una rapida diminuzione dell'utilizzo del farmaco entro un anno (traiettoria 3). Non sono state riscontrate differenze in termini di sesso ed età tra le traiettorie, tuttavia nell'anno precedente i pazienti della terza traiettoria avevano avuto un numero medio maggiore di visite ed i pazienti della seconda traiettoria hanno avuto una frequenza maggiore di fratture. Il farmaco biologico utilizzato all'inizio del trattamento è risultato predittivo della traiettoria: i pazienti che hanno iniziato il trattamento con infliximab, certolizumab pegol o golibumab si sono distribuiti nella prima traiettoria e hanno avuto una diminuzione prima lieve e poi moderata dell'utilizzo del farmaco nel tempo; i pazienti che hanno iniziato la terapia biologica con etanercept o infliximab si sono distribuiti nella seconda traiettoria e hanno avuto una diminuzione lieve dell'utilizzo del farmaco biologico nel tempo; i pazienti che hanno iniziato la terapia biologica con abatacept, certolizumab pegol, golimumab o tocilizumab si sono distribuiti nella terza traiettoria e hanno smesso di prendere il farmaco dopo 3 trimestri di osservazione. Nessuna differenza è stata osservata tra l'utilizzo di adalimumab e le tre traiettorie.

## Riferimenti bibliografici

1. Miossec P. Inflammation in 2017: Connectivity to other fields brings new ideas. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(2):65-66.
2. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27(8):864-872.
3. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107(9):1303-1307.
4. Rossini M, Rossi E, Bernardi D, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int.* 2014;34:659-664.
5. van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8(4):337-351.
6. Nagin DS, Odgers CL. Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6(1):109-138.

7. Tuccori M, et al. *Exploring efficacy, safety, and adherence of disease-modifying antirheumatic drugs through group-based trajectory models: the PATHFINDER study*. Protocollo di studio registrato nel registro pubblico EU PAS. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=29264>
8. Sylvestre M-P, Vatnik D, Trajectory Analysis. 2015.
9. Charrad M., Ghazzali N., Boiteau V., Niknafs A. (2014). NbClust: An R Package for Determining the Relevant Number of Clusters in a Data Set. *Journal of Statistical Software*, 61(6), 1-36.

---

# IL PRIMO DMARD PER AREA SPECIALISTICA

Marco Tuccori, Irma Convertino, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa  
Rosa Gini, Agenzia regionale di sanità della Toscana  
Francesco Attanasio, Regione Toscana

## DOMANDA

Come si è evoluta negli ultimi 10 anni la prescrizione del primo “farmaco antireumatico modificante la malattia” in pazienti trattati con farmaci anti-TNF nei centri reumatologici, gastroenterologici e dermatologici toscani?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

L'avvento dei farmaci biotecnologici negli ultimi 20 anni ha rappresentato una rivoluzione nell'ambito della gestione di pazienti con malattie infiammatorie croniche immuno-mediate particolarmente quelle pertinenti agli ambiti reumatologico, gastroenterologico e dermatologico.

Queste malattie, pur nella loro diversità, hanno trovato infatti tutte una sorprendente risposta terapeutica nei farmaci biologici appartenenti alla classe degli anticorpi monoclonali anti TNF-alpha, in grado di bloccare il processo infiammatorio alla base della loro sintomatologia.

La prevalenza di queste patologie è in aumento in Italia e con essa il ricorso a queste terapie che sono tuttavia gravate da costi notevoli, che possono impattare considerevolmente sulla spesa sanitaria. Il risparmio legato all'uso appropriato di questi farmaci è quindi più che mai un'esigenza primaria perché rappresenta un mezzo per ampliare l'accesso a cure costose ad un numero maggiore di pazienti. Inoltre, negli ultimi 5 anni, anche l'introduzione sul mercato dei farmaci anti-TNF biosimilari, meno costosi dei loro originators, potrebbe aver contribuito a questo risparmio.

Nel contesto delle politiche regionali del farmaco, tutti questi elementi potrebbero aver influenzato le abitudini prescrittive dei clinici nei confronti non solo di questi farmaci ma anche dei DMARD tradizionali utilizzati come prima linea di trattamento.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare come si sia evoluto l'approccio alla cura con anti-TNF nei centri reumatologici, gastroenterologici e dermatologici toscani dal 2010 a oggi.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Seguendo le indicazioni del protocollo dello studio PATHFINDER [2], abbiamo classificato i DMARD in questo modo: *DMARD biologici anti-TNF* (adalimumab,

certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab), *DMARD biologici non-anti-TNF* (abatacept, rituximab, tocilizumab, sarilumab) e *DMARD sintetici diretti a target* (tofacitinib, baricitinib).

Abbiamo estratto tutte le prime prescrizioni di questi farmaci erogate tra il 2010 e il 2018, e abbiamo selezionato i soli pazienti registrati in Toscana come assistibili. Abbiamo associato a coloro che avevano avuto nei 12 mesi precedenti a tale prescrizione una visita reumatologica, gastroenterologica o dermatologica in un centro toscano la specialità della visita. Se il paziente aveva avuto visite in centri differenti, abbiamo scelto la specialità reumatologica. Abbiamo associato a ciascun paziente il centro in cui aveva avuto l'ultima visita prima della prescrizione.

Abbiamo osservato 17.795 pazienti con la prima prescrizione in quel periodo: tra tali pazienti abbiamo escluso quelli che non si agganciavano all'anagrafe o avevano le variabili anagrafiche errate (15,6%), non erano in Toscana da abbastanza tempo (2 anni, un altro 1,9). Abbiamo escluso coloro che come primo DMARD utilizzavano il rituximab (4.843), perché si tratta di un farmaco con indicazioni diverse dalle malattie autoimmuni sistemiche, portando all'inclusione di molti pazienti non di interesse per l'analisi. Alla fine abbiamo analizzato 9.839 pazienti (55,2% dei primi utilizzatori dei farmaci in studio nel periodo di studio).

In **Tabella 1** sono riportate le caratteristiche di questi pazienti al momento dell'inizio della terapia.

Si osserva una quota importante di pazienti (36%) che non può essere attribuita ad alcuna area terapeutica perché non risultano registrate nel database delle prestazioni rimborsate dal Sistema sanitario, né visite reumatologiche, né visite gastroenterologiche, né visite dermatologiche. Alcuni di questi hanno una registrazione di visite specifiche, che quindi non consentono di identificare la loro indicazione terapeutica.

C'è una prevalenza di pazienti di sesso femminile nell'area reumatologica, mentre l'età media dei pazienti gastroenterologici è mediamente inferiore rispetto alle altre discipline. Si osserva un aumento progressivo dei pazienti che ricorrono per la prima volta ad un farmaco biologico che è trasversale in tutte le discipline.

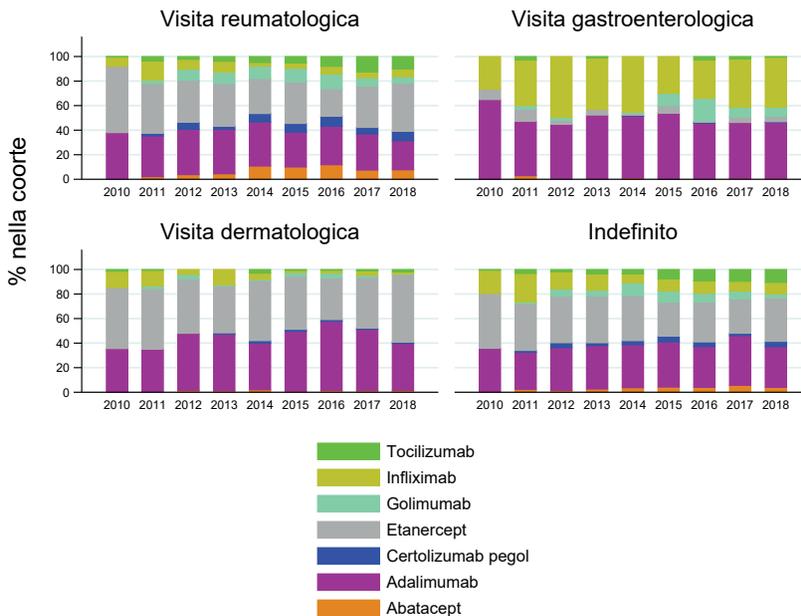
**Tabella 1**
**Caratteristiche dei pazienti che in Toscana hanno cominciato una terapia con un DMARD diverso dal rituximab dal 2010 al 2018**

	Visita reumatologica	Visita gastro enterologica	Visita dermatologica	Indefinito	Totale	
N	4.062	1.069	1.183	3.525	9.839	
Sesso	2.679 (66,0)	451 (42,2)	544 (46,0)	1.996 (56,6)	5.670 (57,6)	
Età media	53,2	42,8	50,6	51,4	51,1	
Classe di età	0-17	143 (3,5)	64 (6,0)	31 (2,6)	140 (4,0)	378 (3,8)
	18-44	965 (23,8)	488 (45,7)	392 (33,1)	1.037 (29,4)	2.882 (29,3)
	45-54	900 (22,2)	231 (21,6)	261 (22,1)	758 (21,5)	2.150 (21,9)
	55-64	935 (23,0)	174 (16,3)	253 (21,4)	710 (20,1)	2.072 (21,1)
	65-74	780 (19,2)	94 (8,8)	165 (13,9)	560 (15,9)	1.599 (16,3)
	75-84	327 (8,1)	16 (1,5)	70 (5,9)	258 (7,3)	671 (6,8)
	85+	12 (0,3)	2 (0,2)	11 (0,9)	62 (1,8)	87 (0,9)
Anno inizio terapia	2010	300 (7,4)	57 (5,3)	135 (11,4)	464 (13,2)	956 (9,7)
	2011	372 (9,2)	70 (6,5)	134 (11,3)	682 (19,3)	1.258 (12,8)
	2012	349 (8,6)	123 (11,5)	75 (6,3)	372 (10,6)	919 (9,3)
	2013	408 (10,0)	109 (10,2)	89 (7,5)	345 (9,8)	951 (9,7)
	2014	493 (12,1)	115 (10,8)	100 (8,5)	331 (9,4)	1.039 (10,6)
	2015	532 (13,1)	157 (14,7)	123 (10,4)	337 (9,6)	1.149 (11,7)
	2016	534 (13,1)	118 (11,0)	142 (12,0)	320 (9,1)	1.114 (11,3)
	2017	483 (11,9)	160 (15,0)	168 (14,2)	352 (10,0)	1.163 (11,8)
	2018	591 (14,5)	160 (15,0)	217 (18,3)	322 (9,1)	1.290 (13,1)
Azienda dell'ultima visita	ASL Toscana Centro	1.045 (25,7)	136 (12,7)	330 (27,9)		1.511 (15,4)
	ASL Toscana NO	440 (10,8)	60 (5,6)	323 (27,3)		823 (8,4)
	ASL Toscana SE	223 (5,5)	111 (10,4)	329 (27,8)		663 (6,7)
	AOUP	639 (15,7)	205 (19,2)	127 (10,7)		971 (9,9)
	AOUS	968 (23,8)	38 (3,6)	72 (6,1)		1.078 (11,0)
	AOUC	629 (15,5)	474 (44,3)			1.103 (11,2)
	AOU Meyer	118 (2,9)	45 (4,2)	2 (0,2)		165 (1,7)
	Nessuna visita registrata				3.525 (100,0)	3.525 (35,8)

## Terapia con il primo farmaco biologico

La **Figura 1** mostra la distribuzione per anno e per area terapeutica dell'uso dei vari farmaci biologici. In reumatologia il primo biologico è spesso etanercept seguito da adalimumab. In gastroenterologia, con frequenza simile, il primo biologico è spesso adalimumab o infliximab. In dermatologia etanercept e adalimumab sono i due farmaci biologici principalmente usati nei pazienti naïve per il biologico. Nelle tre discipline non si osservano grosse fluttuazioni d'uso nel corso degli anni.

**Figura 1**  
Scelta del primo DMARD, stratificata per specialità della visita precedente la prescrizione, dal 2010 al 2018

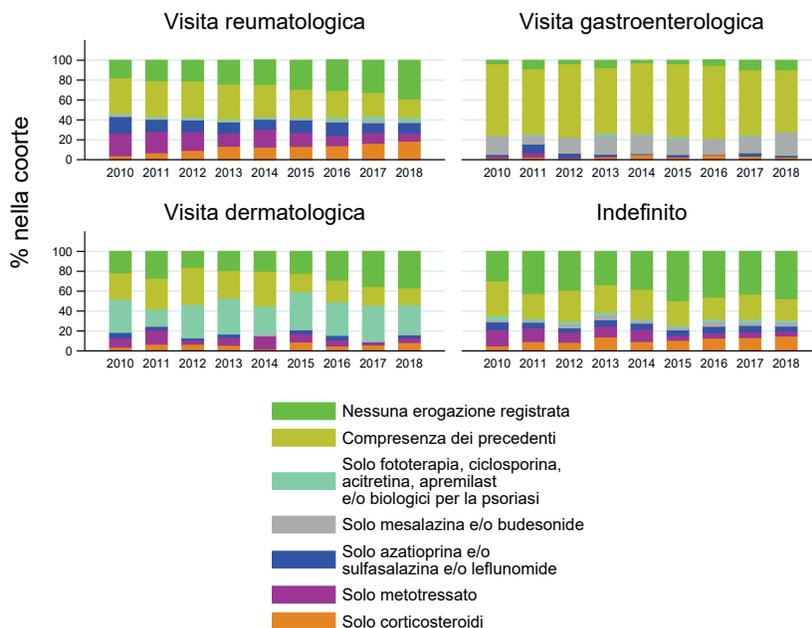


## Terapie di prima linea

Analizzando le terapie che precedono l'uso del primo farmaco biologico in reumatologia si usano metotressato in monoterapia, corticosteroidi in monoterapia, combinazioni di azatioprina, sulfasalazina o leflunomide oppure combinazioni di tutti questi farmaci. Si osserva una quota crescente di pazienti che apparentemente assumono il biologico in prima linea (quasi il 40% nel 2018). In gastroenterologia sono assunti mesalazina e budesonide in monoterapia o in combinazione in quasi tutti i pazienti prima di iniziare il biologico. La quota dei pazienti che apparentemente

utilizzano in prima linea i biologici è inferiore al 10%. In dermatologia la gran parte dei pazienti assume ciclosporina, acitretina o apremilast oppure si sottopone a fototerapia. Similmente a quanto osservato in reumatologia e con frequenze simili (circa il 20% nel 2018), i biologici DMARD sono sempre più spesso apparentemente utilizzati in prima linea<sup>1</sup>.

**Figura 2**  
**Trattamento farmacologico nei tre anni precedenti l'inizio della terapia con DMARD, stratificata per specialità della visita precedente la prescrizione, dal 2010 al 2018**



## RISPOSTA

La terapia delle malattie infiammatorie croniche immuno-mediate non ha registrato grossi cambiamenti negli ultimi dieci anni in tutte le discipline in termini di primo farmaco biologico utilizzato e terapia di prima linea. Si registra una quota di pazienti in progressivo aumento che sembrerebbe essere esposta a trattamento con anti-TNF in prima linea. Questo uso potrebbe essere stato favorito dalla disponibilità di farmaci

biosimilari meno costosi e dall'aggiornamento delle linee guida di trattamento. Da notare che una quota di questi pazienti potrebbe aver effettuato il trattamento di prima

linea in altre regioni e quindi non essere effettivamente in prima linea con un biologico. Nel caso della psoriasi in generale i pazienti possono non aver fatto terapia per molti anni oppure avere delle controindicazioni alla terapia tradizionale.

#### **Riferimenti bibliografici**

1. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA. 2018 Oct 2;320(13):1360-1372.
2. Tuccori M, et al. *ExPloring efficacy, sAfeTy, and adHerence of disease-modiFyING antirheumatic Drugs through group-basEd tRajectory models: the PATHFINDER study*. Protocollo di studio registrato nel registro pubblico EU PAS. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=29264>

---

# GRAVIDANZA E PATTERN PRESCRITTIVI NELLA PSORIASI E ARTRITE REUMATOIDE

*Valeria Belleudi, Francesca R. Poggi, Alessandro C. Rosa, Ursula Kirchmayer, Marina Davoli, Antonio Addis - Dipartimento di Epidemiologia, SSR Regione Lazio, ASL Roma 1, Roma, Italia*

*Serena Perna - Agenzia Italiana del Farmaco, Roma, Italia*

*Luigi Naldi - Dipartimento di Dermatologia, AULSS 8 Berica, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italia*

*Renata Bortolus - Servizio Promozione della Ricerca, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italia*

## DOMANDA

In Lazio quale impatto ha avuto la gravidanza sulle terapie farmacologiche per terapie croniche in patologie autoimmuni?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

La psoriasi e l'artrite reumatoide sono patologie autoimmuni a eziologia sconosciuta verosimilmente con origine multifattoriale; possono contribuire fattori genetici, immunitari ed ambientali. Le prevalenze a livello globale variano tra il 2-3% e lo 0,5-1%, rispettivamente [1-3]. La percentuale di pazienti di genere femminile è pari al 50% nella psoriasi e raggiunge il 70% nell'artrite reumatoide, e in molti casi la diagnosi avviene in età fertile. Non c'è consenso riguardo a quale effetto può avere la gravidanza sul decorso di queste patologie: in alcuni casi si è osservato un peggioramento della condizione, mentre in altri le patologie sono rimaste stabili o hanno avuto un miglioramento [4-5]. È stato ipotizzato che il processo infiammatorio, caratteristico delle due patologie, possa incidere sul decorso della gravidanza, richiamando l'attenzione sul difficile bilancio tra efficacia e sicurezza dei trattamenti farmacologici da prescrivere durante questo periodo. Infatti, in questi due ambiti, la complessità terapeutica è elevata poiché, oltre a disporre di trattamenti sistemici standard altamente controindicati in gravidanza (metotrexato, leflunomide, acitretina), un'alternativa terapeutica è rappresentata dall'uso dei biologici, per i quali si hanno a disposizione pochi dati riguardo agli effetti di un'esposizione in gravidanza [6]. Inoltre, per entrambe le patologie sono disponibili ulteriori opzioni terapeutiche che dovrebbero risultare più sicure, ma meno efficaci, come ad esempio i topici per la psoriasi e i cortisonici per l'artrite reumatoide. Le linee guida disponibili, EULAR e BSR, prendono in considerazione la possibilità di continuare a trattare le pazienti in gravidanza con anti TNF alfa in caso di necessità [7]. In questo contesto i medici prescrittori e i pazienti non hanno molte informazioni a supporto di una scelta o dell'altra che possono aiutarli nella gestione delle malattie durante la gravidanza. Molto spesso l'interruzione del trattamento sembra essere la

scelta più sicura senza tener presente, però, che il mancato controllo della malattia potrebbe esporre la paziente a recidive e il feto a esiti sconosciuti.

Lo scopo del nostro studio è di indagare, in un contesto reale, la qualità delle cure attualmente offerta alle donne con psoriasi e artrite reumatoide in termini di utilizzo e sospensione di diversi trattamenti prima e durante la gravidanza.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per descrivere l'offerta di trattamenti farmacologici prima e durante la gravidanza in pazienti con artrite reumatoide e psoriasi nel Lazio sono stati usati i dati provenienti dalle banche dati amministrative negli anni 2009-2016. Tali banche dati contengono, per i pazienti residenti, le dispensazioni di farmaci rimborsate dall'SSN, le schede di dimissione ospedaliera, il registro delle esenzioni per patologia, le diagnosi per pronto soccorso. Inoltre, attraverso il flusso dei Certificati di assistenza al parto (CeDAP) è stato possibile identificare i nati negli ospedali del Lazio e il codice identificativo anonimo della madre.

A partire dai dati del CeDAP sono stati identificati 366.908 bambini nati tra il 2009 e il 2016 da madri residenti nel Lazio e con età compresa tra i 18 e i 45 al momento del parto (90,6% dei nati nel periodo in studio). Tra questi, sono stati individuati i nati da donne affette da psoriasi o da artrite reumatoide attraverso il linkage con le due coorti di patologia relative agli anni 2007-2016 (3.499 e 1.183 rispettivamente). Le due coorti erano state precedentemente identificate attraverso la ricerca di specifici codici di esenzione o diagnosi nei database amministrativi disponibili.

A partire dalla data di inizio gravidanza (DUM), calcolata sulla base dell'informazione sull'età gestazionale al momento del parto, è stato possibile identificare i due trimestri pre-gravidanza e i tre trimestri di gravidanza.

La coorte è stata ristretta alle sole donne assistite dall'SSN che nei 6 mesi precedenti l'inizio della gravidanza avessero avuto almeno una prescrizione di antipsoriasici (n=525) o antireumatici (n=293) a seconda della patologia in esame.

Per ogni patologia sono stati considerati tre differenti gruppi di trattamento: biologici, sintetici e topici per la psoriasi e biologici, sintetici e sintomatici per l'artrite reumatoide. Per ogni trimestre le donne sono state classificate sulla base del trattamento identificato (almeno una prescrizione); quando una donna riceveva più prescrizioni di differenti gruppi di trattamento nello stesso trimestre la classificazione seguiva il seguente ordine di priorità: biologici, sistemici, altro.

In generale, le caratteristiche cliniche e socio-demografiche al parto non erano differenti nei due setting clinici considerati, ad eccezione dell'età per la quale si è osservata una percentuale di pazienti sopra i 35 anni pari al 37,7% nel gruppo con

psoriasi rispetto al 51,2% in quello con artrite reumatoide. Inoltre nella coorte con artrite reumatoide si è registrata una percentuale leggermente più alta di donne con parti pregressi e di nati pretermine, anche se le differenze non raggiungono la significatività statistica (**Tabella 1**).

**Tabella 1**  
**Caratteristiche socio-demografiche e cliniche delle donne al parto**

	Psoriasi		Artrite Reumatoide	
	n	%	n	%
Età al parto				
≤ 24	27	5,1	7	2,4
25-29	97	18,5	49	16,7
30-34	203	38,7	87	29,7
35-39	153	29,1	104	35,5
≥ 40	45	8,6	46	15,7
Nazionalità				
Italiana	476	90,7	266	90,8
Altro	49	9,3	27	9,2
Livello d'istruzione				
Nessuno o elementare (≤ 5 anni)	40	7,6	27	9,2
Secondaria inferiore (8 anni)	132	25,1	58	19,9
Secondaria superiore (12-13 anni)	248	47,2	138	47,3
Laurea (> 13 anni)	105	20,0	69	23,6
Età gestazionale				
Pretermine (< 37 settimane)	49	9,3	37	12,6
A termine (≥ 37 settimane)	476	90,7	256	87,4
Parità				
1	509	96,9	286	97,6
2	16	3,1	7	2,4
Parti precedenti				
Si	258	49,1	157	53,6
No	267	50,9	136	46,4

\*L'età è risultata l'unica caratteristica con una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi (chi-squared test <0,05)

Il pattern di utilizzo dei farmaci prima e durante la gravidanza mostra per entrambe le patologie l'abbandono del trattamento in gravidanza per tutte le categorie di farmaci considerate (Tabella 2).

**Tabella 2**

**Pattern di utilizzo prima e durante la gravidanza nelle due coorti di donne con psoriasi e artrite reumatoide**

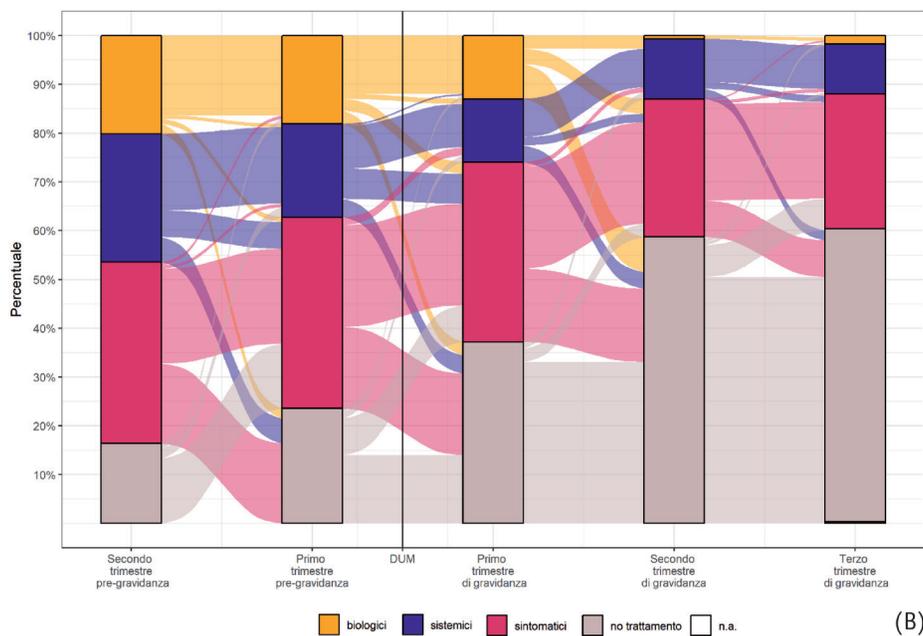
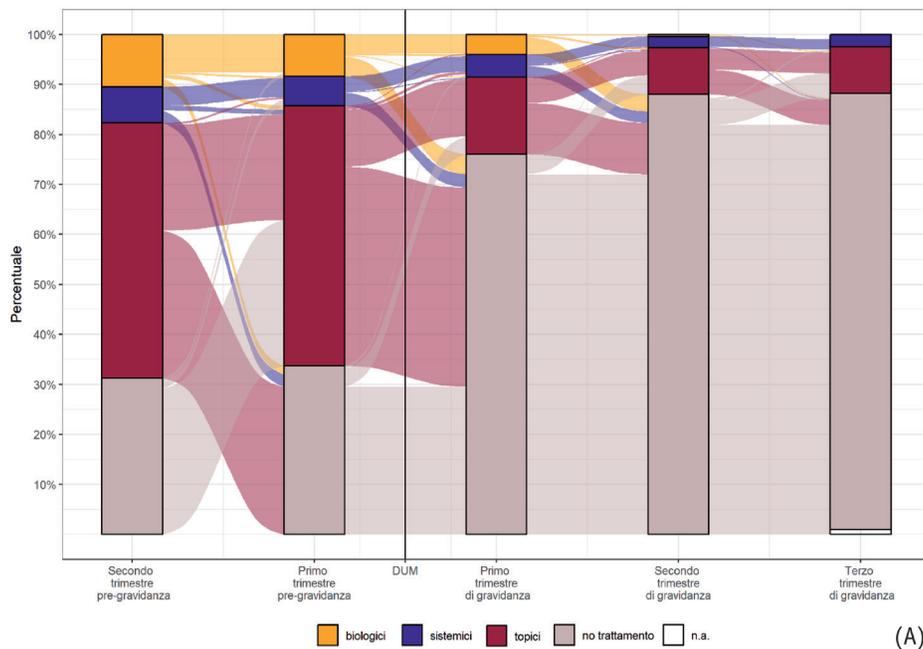
	Secondo trimestre pre-gravidanza		Primo trimestre pre-gravidanza		Primo trimestre di gravidanza		Secondo trimestre di gravidanza		Terzo trimestre di gravidanza	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anti psoriasici										
Biologici	55	10,5	44	8,4	21	4,0	2	0,4	0	0,0
Sistemici	38	7,2	31	5,9	24	4,6	12	2,3	13	2,5
Topici	268	51,1	273	52,0	81	15,4	49	9,3	49	9,4
Nessun trattamento	164	31,2	177	33,7	399	76,0	462	88,0	458	88,1
Totale parti	525		525		525		525		520*	
<b>Anti reumatici</b>										
Biologici	59	20,1	53	18,1	38	13,0	2	0,7	5	1,7
Sistemici	77	26,3	56	19,1	38	13,0	36	12,3	30	10,3
Sintomatici	109	37,2	115	39,2	108	36,9	83	28,3	81	27,7
Nessun trattamento	48	16,4	69	23,6	109	37,1	172	58,7	176	60,3
Totale parti	293		293		293		293		292*	

\* Sono stati esclusi i parti con età gestazionale minore di 7 mesi: 5 per la coorte con psoriasi e 1 per la coorte con artrite reumatoide.

In particolare, nella psoriasi il tasso di non trattamento risulta stabile nei due trimestri pre-gravidanza (31,2% e 33,7%, rispettivamente) ed incrementa nel corso della gravidanza raggiungendo l'88,1% nel terzo trimestre; mentre per l'artrite reumatoide il fenomeno persiste ma è più contenuto passando da un tasso di non trattamento del 16,4% pre-gravidanza al 60,3% nel terzo trimestre. In particolare, in quest'ultimo setting clinico c'è già un aumento del tasso di abbandono dal secondo al primo trimestre pre-gravidanza che sembrerebbe supportare l'ipotesi di una maggiore pianificazione dell'evento.

La discontinuazione delle terapie sembra essere un fenomeno che riguarda non solo i farmaci sistemici e biologici ma anche le terapie topiche e sintomatiche mentre lo switch tra gruppi di farmaci è poco frequente (Figura 1A-B).

**Figura 1**  
**Discontinuità dei trattamenti in percentuale nelle donne con psoriasi (A) e artrite reumatoide (B)**



Infine, un focus specifico sul numero di prescrizioni per principio attivo per mese mostra che i farmaci ad alto rischio teratogeno, come il metotrexato, la leflunomide e l'acitretina, presentano un non utilizzo o un'immediata interruzione del trattamento non appena la gravidanza diventa evidente. Tale analisi mostra inoltre un utilizzo stabile dei cortisonici pre e durante la gravidanza

## RISPOSTA

La gravidanza ha influenzato significativamente i pattern prescrittivi dei trattamenti farmacologici delle terapie autoimmuni in Lazio. L'abbandono delle terapie ha riguardato sia i farmaci sistemici che i farmaci biologici, sia nelle pazienti con psoriasi che in quelle con artrite reumatoide. In questo ultimo setting clinico l'uso dei corticosteroidi si è mostrato persistente nel corso della gravidanza.

Lo studio è stato cofinanziato dal Ministero della Salute: "PSOoriasis in the MOther with Treatment and Health Endpoints Risk: PSO-MOTHER project".

## Riferimenti bibliografici

1. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 7, pp. 385–422, 2012.
2. Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E, Reeves D, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *British Journal of Dermatology*, vol. 176, no. 3, pp. 650–658, 2017
3. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 4 (3) (2005), pp. 130-136
4. Gottlieb AB, Caitriona Ryan, MD, and Jenny E. Murase, MD. Clinical considerations for the management of psoriasis in women. *Int J Womens Dermatol*. 2019 Jul; 5(3): 141–150.
5. Krause ML, Makol A. Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol*. 2016; 8: 23–36.
6. Ponticelli C1, Moroni G2. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. *J Clin Med*. 2018 Dec 15;7(12). pii: E552. doi: 10.3390/jcm7120552.
7. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding - Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*. 2016;55(9):1693-7.

---

# MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI E RITARDO DIAGNOSTICO

*Marco Tuccori, Irma Convertino, Sara Ferraro, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa*

*Rosa Gini, Claudia Bartolini, Agenzia regionale di sanità della Toscana*

*Francesco Costa, Lorenzo Bertani, Dipartimento di Ricerca Traslazionale e Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa*

## DOMANDA

Quanti pazienti hanno mostrato una potenziale mancata diagnosi precoce in un periodo precedente l'inizio della terapia per malattie croniche infiammatorie intestinali, e quanto può essere stato il potenziale ritardo?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

Le malattie croniche infiammatorie intestinali (MICI) sono caratterizzate da infiammazione cronica del tratto gastrointestinale e si suddividono in due disordini principali: la colite ulcerosa e la malattia di Crohn. La prevalenza stimata è di 0,3-0,5% e risulta molto maggiore nei paesi occidentali [1]. Inoltre, negli ultimi dieci anni, prevalenza e incidenza delle MICI hanno mostrato un incremento, destinato a crescere esponenzialmente anche nella prossima decade sia a causa di una maggiore incidenza della malattia nella popolazione giovanile, sia a causa di una maggiore durata della vita della popolazione affetta da MICI [2]. Il trattamento di prima linea delle MICI prevede l'impiego di mesalazina e/o budesonide orale, mentre in seconda linea si impiegano principalmente farmaci biologici anti-TNF [3].

Le MICI possono condurre allo sviluppo di sintomi severi che spesso richiedono ospedalizzazioni e/o chirurgia. Manifestazioni extra-intestinali sono riscontrate nei pazienti con MICI sia prima che dopo la diagnosi; colpiscono le articolazioni, la pelle, il tratto epatobiliare nonché gli occhi, e necessitano di specifici trattamenti [4].

Nel contesto clinico delle MICI, il ritardo diagnostico è una comune realtà dovuta principalmente alla difficoltà nel riconoscere la malattia durante il lungo periodo prodromico in cui il paziente manifesta sintomi addominali aspecifici e spesso confusi, ad esempio, con la sindrome dell'intestino irritabile. La diagnosi tempestiva tuttavia è cruciale per una gestione ottimale dei pazienti affetti da MICI. Di fatto, il ritardo diagnostico delle MICI potrebbe essere correlato all'aumento del rischio di stenosi e resezione ileocolica, mentre una puntuale diagnosi della malattia permetterebbe il ricorso a trattamenti farmacologici in tempi ristretti, rallentando il processo infiammatorio degenerativo responsabile della severità delle complicazioni [5].

Studi condotti in Europa descrivono un tempo alla diagnosi che si estende dai 5 ai 34 mesi. Fattori, quali le differenze fra i vari sistemi sanitari, le caratteristiche dei pazienti e il grado della malattia, influenzano la variabilità nel tempo alla diagnosi. Tuttavia, la correlazione fra ritardo diagnostico e decorso della malattia necessita di ulteriori approfondimenti [5].

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

### Metodi

Attraverso i dati presenti nei database amministrativi sanitari della regione Toscana è stata condotta un'analisi descrittiva, di tipo retrospettivo, della popolazione in studio. Sono stati utilizzati i registri degli accessi in pronto soccorso e i registri delle schede di dimissione ospedaliera. In particolare sono stati utilizzati i codici ICD-9 relativi a: interventi chirurgici localizzati a livello anale, indagini endoscopiche ed eventi gastroenterologici tipo diarrea, dolore addominale, perdita di peso, emorroidi, fistole, ascessi, stenosi rettale.

La coorte di studio è stata selezionata attraverso l'inclusione di pazienti adulti (età superiore ai 18 anni) naïve al trattamento con mesalazina e budesonide orali (prima linea nel trattamento delle MICI). Sono stati inclusi tutti i pazienti con prima prescrizione di mesalazina e budesonide orali (data indice, proxy di prima diagnosi) dal 1 gennaio 2012 al 31 dicembre 2015 (periodo di entrata nella coorte), e con almeno 5 anni di periodo di riferimento storico (periodo di *look-back*), definendo così un periodo di osservazione dal 1 gennaio 2007 al 31 dicembre 2018.

Gli eventi oggetto dell'osservazione sono stati:

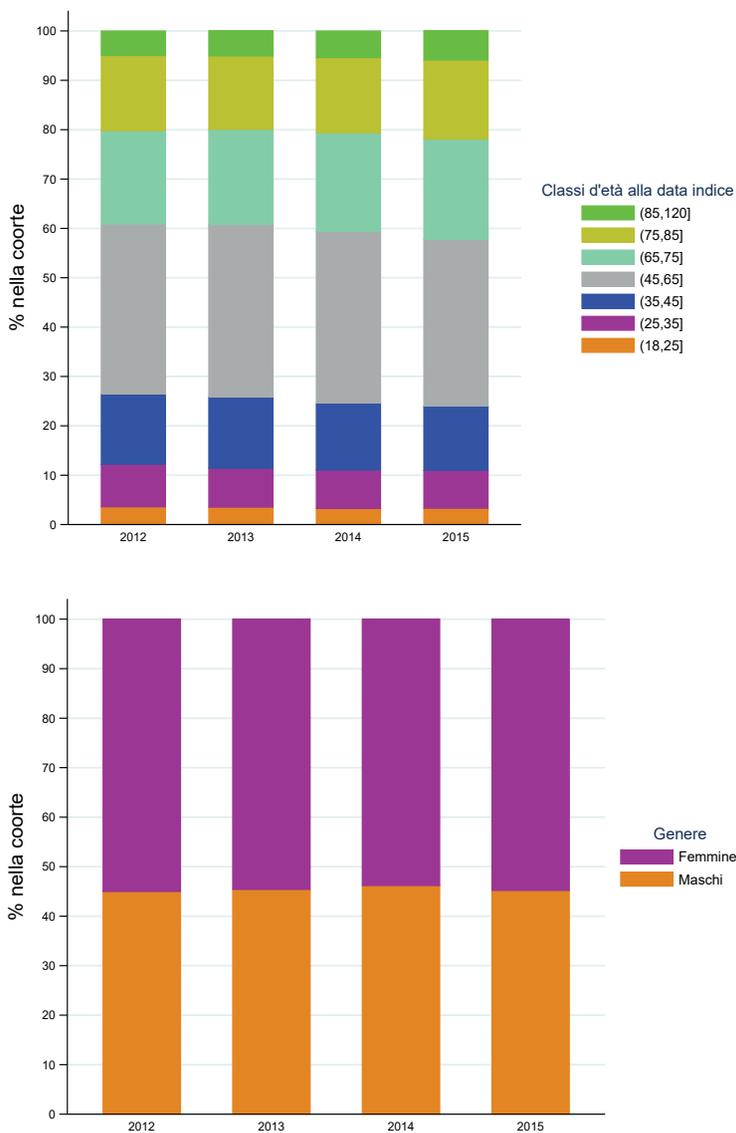
- chirurgie anali nel periodo di look-back
- accessi in pronto soccorso per eventi gastrointestinali stratificati nei seguenti periodi: un anno, 3 anni e 5 anni precedenti alla data indice
- accessi in pronto soccorso e ospedalizzazioni per cause gastrointestinali nel periodo di *look-back*
- visite endoscopiche in SSN stratificate in periodi temporali di sei mesi (0-6 mesi, 7-12 mesi, 13-18 mesi) nei 18 mesi precedenti la data indice

### Risultati

#### *Descrittiva della popolazione*

Sono stati inclusi nella coorte 40.526 pazienti (**Figura 1**).

**Figura 1**  
**Distribuzione dei pazienti nella corte secondo anno di entrata, età e sesso**



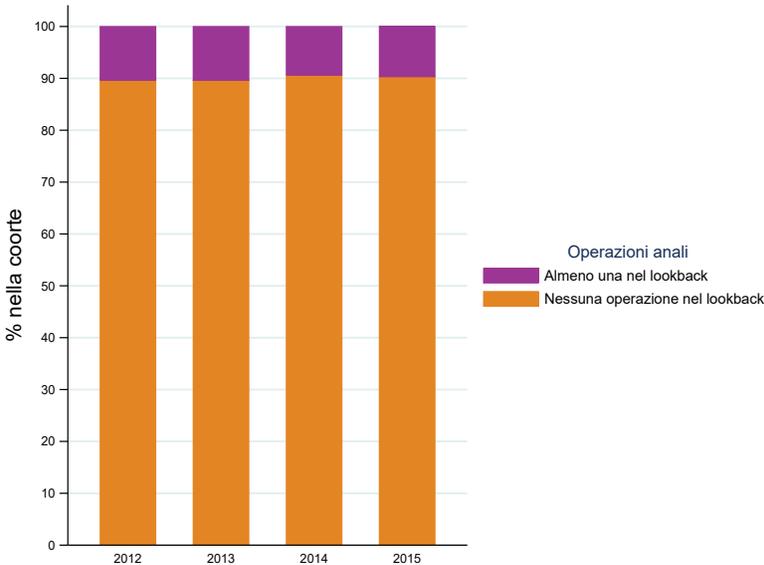
### Eventi di chirurgia anale

Meno del 10% dei pazienti della corte in studio è stata sottoposta almeno una volta ad un intervento di chirurgia anale nel periodo di *look-back* (Figura 2). La percentuale

di pazienti con almeno un evento di interesse rimane costante nei diversi anni di entrata nella coorte ed è di circa 8%.

**Figura 2**

**Distribuzione dei pazienti con almeno un intervento di chirurgia anale nel periodo di *look back*, secondo anno di entrata nella coorte**



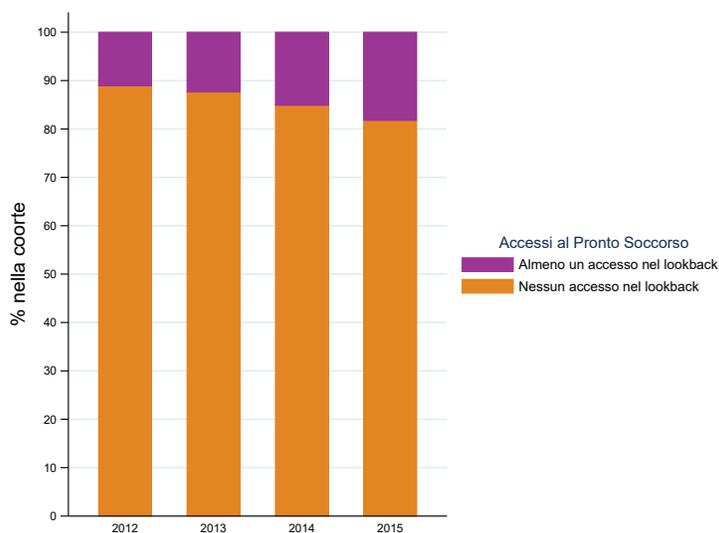
### *Accessi in pronto soccorso per cause gastrointestinali*

I dati estratti permettono di fornire un confronto nel tempo degli accessi in pronto soccorso per cause gastrointestinali durante il periodo di *look-back* in cui, complessivamente, una percentuale di pazienti compresa fra l'11% (anno 2012) e il 18% (anno 2015) ha effettuato almeno un accesso al pronto soccorso per cause gastrointestinali (**Figura 3**). Nel dettaglio, le **Tabelle 1, 2 e 3** mostrano il numero di pazienti stratificati per numero di accessi in pronto soccorso per cause gastrointestinali precedenti l'ingresso nella coorte.

Nei 5 anni precedenti l'ingresso nella coorte, l'11% dei pazienti ha avuto almeno un accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali. Una percentuale compresa fra il 9% (anno 2012) e il 13% (anno 2015) ha avuto un solo accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali e una percentuale compresa fra l'1% (anno 2012) e il 3% (anno 2015) ha avuto due accessi. I pazienti con 3 accessi sono limitati ad una percentuale compresa tra lo 0,4-0,7% (anni 2012-2015).

**Figura 3**

**Distribuzione dei pazienti con almeno un accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali secondo anno di entrata nella coorte**



**Tabella 1**

**Stratificazione dei pazienti in accordo al numero di accessi in pronto soccorso per cause gastrointestinali nei 5 anni precedenti l'entrata nella coorte, secondo anno di entrata nella coorte**

2012		2013		2014		2015	
Numero di accessi	Frequenza						
0	8407	0	9008	0	8958	0	8311
1	896	1	1061	1	1252	1	1386
2	124	2	196	2	250	2	330
3	42	3	40	3	48	3	72
4	7	4	14	4	19	4	31
5	4	5	1	5	12	5	11
6	1	6	4	6	6	6	7
9	1	7+	3	8+	8	7+	16

Nei 3 anni precedenti l'ingresso nella coorte, il 13% dei pazienti ha avuto almeno un accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali. Una percentuale compresa fra il 9% (anno 2012) e il 12% (anno 2015) ha avuto un solo accesso in pronto soccorso per

cause gastrointestinali e una percentuale compresa fra l'1% (anno 2012) e il 3% (anno 2015) ha avuto due accessi. I pazienti con 3 accessi sono limitati ad una percentuale 0,4-0,5% (anni 2012-2015).

**Tabella 2**

**Stratificazione dei pazienti in accordo al numero di accessi in pronto soccorso per cause gastrointestinali nei 3 anni precedenti l'entrata nella coorte, secondo anno di entrata nella coorte**

2012		2013		2014		2015	
Numero di accessi	Frequenza						
0	8411	0	9063	0	9143	0	8545
1	896	1	1036	1	1139	1	1254
2	120	2	173	2	191	2	267
3	42	3	35	3	48	3	54
4	7	4	13	4	15	4	21
5	4	5	2	5	6	5	10
6	1	6	3	6	3	6	6
9	1	7	2	7+	8	8+	7

Nell'anno precedente l'ingresso nella coorte il 10% dei pazienti ha avuto almeno un accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali. Una percentuale compresa fra l'8% (anno 2012) e il 10% (anno 2015) ha avuto un solo accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali e una percentuale compresa fra circa l'1% (anno 2012) e l'1,5% (anno 2015) ha avuto due accessi. I pazienti con 3 accessi sono limitati ad una percentuale inferiore allo 0,3% (anni 2012-2015).

**Tabella 3**

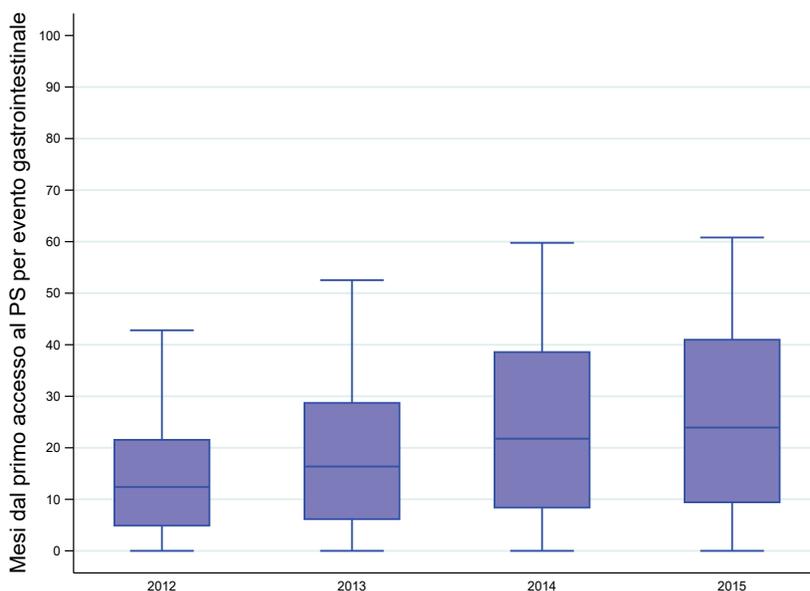
**Stratificazione dei pazienti in accordo al numero di accessi in pronto soccorso per cause gastrointestinali nell'anno precedente l'entrata nella coorte, secondo anno di entrata nella coorte**

2012		2013		2014		2015	
Numero di accessi	Frequenza						
0	8631	0	9364	0	9494	0	8948
1	741	1	832	1	912	1	1021
2	80	2	110	2	114	2	151
3	26	3	14	3	22	3	28
4	3	4	4	4	5	4	8
5	1	5+	3	5+	6	5+	8

### *Tempo medio intercorso al primo accesso in Pronto soccorso*

Negli anni, la distribuzione del tempo medio intercorso tra il primo accesso al pronto soccorso e l'inizio della terapia con mesalazina e budesonide (proxy di prima diagnosi) risulta essere compresa in un range tra 12 e 24 mesi. In particolare, il trend del tempo medio dal primo accesso all'inizio della terapia negli anni è aumentato passando da 12 mesi nel 2012, a 24 mesi nel 2015 (**Figura 4**).

**Figura 4**  
**Distribuzione del tempo medio (in mesi) al primo accesso in Pronto soccorso stratificato per anno**

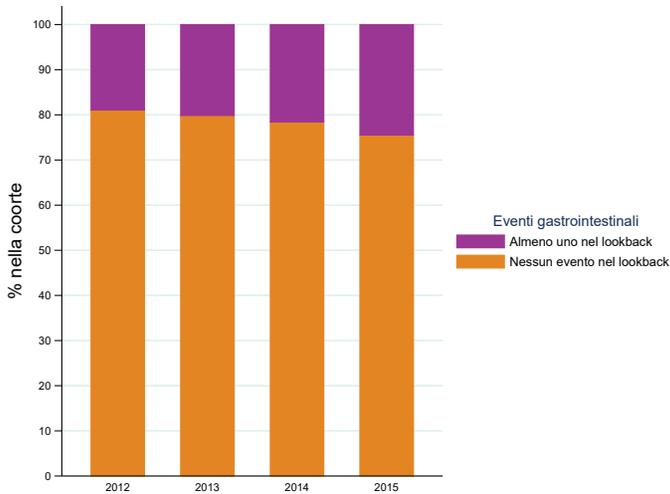


### *Accessi in pronto soccorso e ospedalizzazioni per cause gastrointestinali*

Se consideriamo anche le ospedalizzazioni, circa un quinto dei pazienti della corte in studio ha avuto almeno un accesso in pronto soccorso e/o un'ospedalizzazione per cause gastrointestinali nel periodo di look-back (**Figura 5**). Nel tempo, la distribuzione percentuale dei pazienti è aumentata progressivamente dal 19% (anno 2012) al 24,5% (anno 2015).

**Figura 5**

**Distribuzione dei pazienti con almeno un accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali secondo anno di entrata nella coorte**

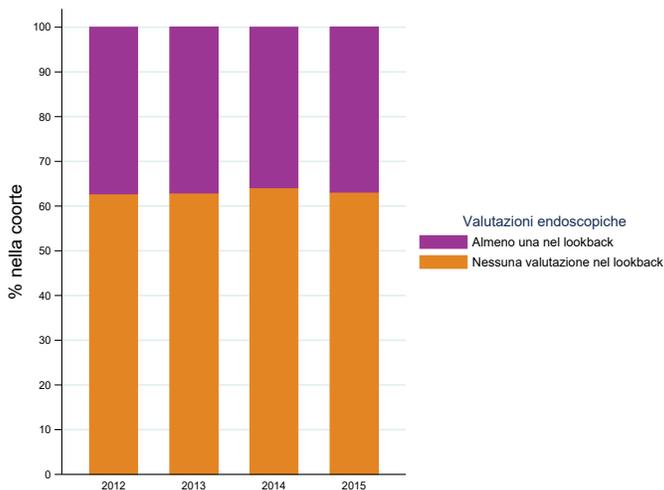


### Valutazioni endoscopiche

Circa il 37% dei pazienti è stato sottoposto almeno una volta ad una valutazione endoscopica nel periodo di *look-back* (**Figura 6**). La percentuale di pazienti con almeno un evento di interesse rimane costante nei diversi anni di entrata nella coorte.

**Figura 6**

**Distribuzione dei pazienti con almeno una valutazione endoscopica nel periodo di *look back*, secondo anno di entrata nella coorte**



Nel dettaglio, le **Tabelle 4, 5 e 6** mostrano il numero di pazienti stratificati per numero di endoscopie in tre diversi periodi temporali precedenti l'ingresso nella coorte.

I primi 6 mesi precedenti l'ingresso nella coorte presentano la frequenza maggiore di valutazioni endoscopiche (18,5%). Nei periodi compresi tra i 7 e 18 mesi antecedenti l'inizio della terapia con mesalazina e budesonide (proxy di prima diagnosi) il numero di endoscopie rilevate decresce progressivamente.

**Tabella 4**  
**Frequenza di pazienti con endoscopia nei 6 mesi precedenti l'entrata nella coorte per anno di osservazione**

2012		2013		2014		2015	
Numero di endoscopie	Frequenza						
0	7710	0	8375	0	8692	0	8234
1	1598	1	1724	1	1682	1	1741
2	155	2	207	2	169	2	173
3+	19	3	21	3+	10	3+	16

**Tabella 5**  
**Frequenza di pazienti con endoscopia nei 7-12 mesi precedenti l'entrata nella coorte per anno di osservazione**

2012		2013		2014		2015	
Numero di endoscopie	Frequenza						
0	9125	0	9947	0	10146	0	9773
1	320	1	342	1	373	1	353
2	29	2	35	2	31	2	34
3+	8	3	3	3+	3	3	4

**Tabella 6**  
**Frequenza di pazienti con endoscopia nei 13-18 mesi precedenti l'entrata nella coorte per anno di osservazione**

2012		2013		2014		2015	
Numero di endoscopie	Frequenza						
0	9196	0	10005	0	10246	0	9866
1	264	1	302	1	278	1	282
2	20	2	18	2	29	2	13
3	2	3	2	-	-	3	3

## **RISPOSTA ALLA DOMANDA**

Circa il 20% dei pazienti osservati presenta almeno un accesso in pronto soccorso per eventi gastrointestinali nei cinque anni precedenti l'inizio della terapia con mesalazina e budesonide, con un potenziale ritardo diagnostico che risulta essere compreso tra i 12 e i 24 mesi. In circa il 60% dei pazienti affetti da MICI non è stata registrata alcuna indagine endoscopica a carico del Sistema sanitario nei 5 anni precedenti l'inizio della terapia. Dal momento che il referto endoscopico risulta essere cardine per la diagnosi di MICI, si suppone che la quota di pazienti precedentemente descritta abbia effettuato questo tipo di indagine in regime privato.

### **Riferimenti bibliografici**

1. Bähler et al. Trends in prevalence, mortality, health care utilization and health care costs of Swiss IBD patients: a claims data based study of the years 2010, 2012 and 2014. *BMC Gastroenterology* (2017) 17:138
2. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:720–727.
3. Sandborn et al. The Present and Future of Inflammatory Bowel Disease Treatment. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016 Jul;12(7):438-41.
4. Vadstrup et al. Cost Burden of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the 10-Year Period Before Diagnosis—A Danish Register-Based Study From 2003–2015. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Nov 4.
5. Nguyen et al. Impact of Diagnostic Delay and Associated Factors on Clinical Outcomes in a U.S. Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1825–1831.



A cosa si può ricondurre  
il maggior consumo  
di farmaci antidepressivi  
che si osserva in Toscana  
quando la si compara  
alle altre regioni italiane?

## SEZIONE 2

# FARMACI ANTIDEPRESSIVI



---

## 2. FARMACI ANTIDEPRESSIVI

*Ippazio Cosimo Antonazzo, Claudia Bartolini, Giuseppe Roberto, Rosa Gini, ARS Toscana  
Olga Paoletti, Rossella Miglio, Elisabetta Poluzzi, Università degli studi di Bologna  
Giovanni Castellini, Valdo Ricca, Università di Firenze*

### DOMANDA

A cosa si può ricondurre il maggior consumo di farmaci antidepressivi che si osserva in Toscana quando la si compara alle altre regioni italiane?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

In Italia si stima che circa il 5,4% della popolazione dai 15 anni in su soffre di disturbi depressivi [1]. Il valore è in crescita e, secondo alcune stime, entro il 2030 la depressione rappresenterà una delle cause maggiori di disabilità nella popolazione mondiale insieme ad altre patologie croniche come quelle cardiovascolari [2]. Con il termine depressione si intende una vasta gamma di problemi di salute mentale caratterizzati dall'assenza di un sentimento positivo accompagnato da basso umore e da diversi sintomi emotivi, fisici e comportamentali quali pianto, irritabilità e ritiro sociale. Ad oggi sono state identificate diverse forme di depressione che vanno dalla depressione minore a quella maggiore, quest'ultima più complessa delle altre e che richiede interventi sia di natura psicologica/psichiatrica che farmacologica. A questi si aggiungono alcuni tipi di depressione che possono presentarsi in particolari periodi della vita di un individuo, come nel caso della depressione post-partum [3].

I farmaci d'elezione per il trattamento della depressione sono definiti antidepressivi (AD) e comprendono una vasta gamma di sostanze che differiscono per struttura chimica, meccanismo d'azione ed effetti farmacologici, inclusi i potenziali effetti collaterali. Tra questi, i primi farmaci ad essere stati approvati e commercializzati sono stati i farmaci triciclici, affiancati nel tempo dai farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) che, rispetto ai primi, presentano un profilo rischio-beneficio migliore. Queste due classi di farmaci includono la maggioranza dei farmaci attualmente in commercio, a cui si aggiungono pochi farmaci che agiscono anche su altri bersagli molecolari. Secondo le linee guida, un ciclo farmacologico ottimale per il trattamento della depressione maggiore dovrebbe essere compreso tra i 6 mesi e i 2 anni; oltre tale periodo l'utilizzo dei farmaci è consigliato solo se esiste un evidente rischio clinico di recidiva, in quanto le prove di efficacia e sicurezza di trattamenti prolungati sono deboli [3]. Questo approccio consente di trattare dapprima la fase

acuta della malattia e successivamente stabilizzare il paziente a lungo termine. Oltre al trattamento della depressione, gli SSRI sono indicati come prima linea di trattamento per la cura dei disturbi d'ansia. Questa patologia può presentarsi in concomitanza con la depressione maggiore, così come isolata. La prevalenza di tali disturbi è pari al 7,3% nella popolazione globale, e includono la fobia sociale, gli attacchi di panico e il disturbo d'ansia generalizzato vero e proprio [4-5].

Infine, gli AD sono utilizzati anche per il trattamento di sintomi e/o patologie non psichiatriche (in alcuni di questi casi si parla di un utilizzo *off-label* del farmaco), tra queste si annoverano: dolore cronico e dolore neuropatico, disordini alimentari, emicrania, incontinenza urinaria, disturbi del sonno ed altri. Per i quadri clinici elencati in precedenza, i tempi e le modalità di utilizzo dei farmaci AD possono essere molto diversi tra di loro e fortemente condizionati dalla risposta del paziente al trattamento [6-8].

Nell'ultimo rapporto OsMed si è evidenziato che il 40% dei soggetti in trattamento con AD non è aderente alla terapia [9]. Questo dato è in linea con quanto riportato in altre esperienze italiane e straniere [10-11]. La mancata aderenza alle terapie psichiatriche è un problema ben riconosciuto dagli operatori del settore. Le ragioni che possono indurre un soggetto ad interrompere la terapia sono molteplici: la percezione di un miglioramento della malattia che induce il paziente a pensare di non aver più bisogno del farmaco o viceversa la percezione di non avere nessun beneficio dalla terapia, la comparsa di effetti avversi che impattano in maniera considerevole sulla qualità della vita del paziente (es. sfera emotiva/sexuale), la gravità della malattia stessa che potrebbe influenzare il rapporto medico-paziente ed infine il contesto socio-culturale in cui il paziente vive [11]. In tale contesto l'uso *off-label* degli AD, già citato, può essere un determinante della scarsa aderenza, poiché non vi sono indicazioni precise rispetto ai tempi adeguati di trattamento, ma nemmeno forti evidenze di efficacia [6-8].

All'estremo opposto troviamo trattamenti prolungati oltre i due/tre anni che si possono definire cronici. Diversi fattori possono contribuire alla presenza di trattamenti lunghi: la cronicizzazione della malattia che può interessare il 15-20% dei soggetti affetti da depressione, il trattamento di forme di depressione resistente ai farmaci (che richiederebbe in realtà altre strategie terapeutiche), la necessità di prevenire possibili recidive della malattia in casi ad alto rischio; in questo caso si può parlare di una vera e propria terapia di mantenimento. Inoltre le linee guida raccomandano un trattamento mediamente lungo/di mantenimento, dopo la stabilizzazione della fase acuta, per coloro che hanno una diagnosi di depressione in età avanzata [3, 12-13].

Secondo l'ultimo rapporto sull'utilizzo dei farmaci in Italia OsMED, negli ultimi 5 anni si è registrato un incremento del consumo di AD su tutto il territorio italiano (+6,5%). Tra le regioni italiane, la Toscana è quella con il consumo più alto di tali farmaci, con una media di 62 dosi giornaliere ogni 1.000 abitanti, quasi il 50% in più del consumo medio nazionale [9].

Nell'ultimo rapporto farmaci della Toscana, pubblicato a dicembre 2018, si è sottolineato che l'85% dei nuovi utilizzatori di AD non assumeva la terapia in maniera continuativa durante i primi sei mesi di trattamento e di questi la metà interrompeva la terapia subito dopo la prima prescrizione del farmaco. L'Emilia-Romagna, regione confinante con la Toscana, le è simile per quanto concerne le caratteristiche del territorio e molti aspetti di natura culturale, socioeconomica ed epidemiologica. In particolare, il minor consumo di AD, inferiore in Emilia-Romagna del 20% circa quando misurato in dosi giornaliere ogni 1000 abitanti [9], è poco plausibile sia da ricondurre a ragioni di natura epidemiologica. È invece ipotizzabile che le ragioni risalgano alle diverse scuole cliniche: in Toscana, ad esempio, è prevalente la scuola di pensiero che sostiene il trattamento del disturbo d'ansia con gli SSRI, piuttosto che con altri trattamenti più diffusi in altre regioni italiane. Inoltre, l'ampio dibattito nazionale seguito negli anni Novanta alla pubblicazione del saggio "E liberaci dal male oscuro" dello psichiatra toscano Giovanni Cassano, che sosteneva con forza il ricorso alla terapia farmacologica nella cura della depressione, può aver contribuito a ridurre in Toscana lo stigma percepito dalla popolazione nei confronti di tali terapie, aumentando di conseguenza il loro utilizzo. Uno studio condotto in una rete di regioni europee, tra cui Toscana ed Emilia-Romagna, sull'uso degli AD nelle donne in età fertile a cavallo degli anni Dieci, ha evidenziato in Emilia-Romagna la prevalenza d'uso più bassa tra le regioni europee; la Toscana era penultima, e tutte le altre regioni europee partecipanti avevano livelli di prevalenza superiori alle due regioni italiane [14].

Per tale motivo, lo scopo del presente lavoro è stato quello di confrontare le modalità di utilizzo degli AD tra le due regioni, utilizzando i territori delle aziende sanitarie cui appartengono le città di Bologna e Firenze come campioni delle due aree geografiche. Inoltre, in questo studio è stato possibile seguire un'ampia coorte di pazienti per 5 anni.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

Abbiamo effettuato uno studio di coorte retrospettivo per descrivere i pattern di utilizzo dei farmaci AD nei 5 anni dopo la prima dispensazione. Sono stati selezionati tutti i soggetti adulti (18 anni o più di età) che hanno utilizzato AD nelle due aree geografiche (Azienda USL Toscana Centro e AUSL di Bologna) nel periodo 2009-2013. I dati così ottenuti sono stati agganciati all'anagrafe degli assistiti delle due aree e

a tutti gli altri flussi di dati sanitari. I dataset sono stati trasformati in un *common data model* e analizzati con la medesima procedura informatica. Infine il dataset analitico finale è stato condiviso per l'analisi.

La data della prima dispensazione di AD è stata considerata come la data d'ingresso nello studio (data indice) ed è stata utilizzata per reperire tutte le informazioni demografiche (sesso, età ed area geografica di appartenenza) e cliniche (farmaco utilizzato) dei nuovi utilizzatori. In questo studio per nuovo utilizzatore si intendeva un soggetto che non presentava prescrizioni di AD nei cinque anni precedenti alla data indice. In totale sono stati selezionati 219.351 soggetti che presentavano almeno una prescrizione di AD nel periodo esaminato, 70.066 nell'area bolognese e 149.285 in quella fiorentina. L'incidenza dei nuovi utilizzatori è stata pari a 1,92 per 100 anni-persona (intervallo di confidenza: 1,90-1,92) nell'area bolognese e 2,12 per 100 anni-persona [2,10-2,13] in quella fiorentina, con un rapporto tra incidenze superiore del 10% nell'area fiorentina ( $p < 0,001$ ). Questo potrebbe indicare una maggior propensione di clinici e pazienti toscani a iniziare una terapia con un farmaco antidepressivo sia per il trattamento della depressione ma anche per altre patologie.

In seguito sono stati selezionati solo coloro che risiedevano nelle due aree per un periodo pari o superiore a 5 anni, quindi nella coorte finale sono stati inclusi 178.626 soggetti. Di questi, 55.780 (31%) erano dell'area bolognese e 122.846 (67%) di quella fiorentina.

Come riportato in **Tabella 1**, i nuovi utilizzatori erano prevalentemente di sesso femminile (64%) ed equamente distribuiti tra le varie classi d'età, fatta eccezione per gli ultra ottantacinquenni che rappresentavano solo il 5% della popolazione analizzata. Il 74% dei soggetti utilizzava un SSRi mentre circa il 18% altri AD non triciclici che invece erano utilizzati solo nel 7% dei casi. Tali dati sono in linea con l'epidemiologia della malattia e le raccomandazioni delle linee guida per il trattamento della depressione. Infatti è noto che questa patologia tende a manifestarsi maggiormente nelle donne rispetto agli uomini e, in caso di nuovi cicli di trattamento, gli SSRi sono da preferirsi agli altri farmaci perché hanno meno effetti avversi, favorendo quindi l'aderenza al trattamento da parte del paziente [3].

Queste caratteristiche sono lievemente sbilanciate tra le due aree territoriali, con l'area fiorentina che mostra una prevalenza inferiore di femmine (64,0 vs 64,9,  $p < 0,001$ ) e una prevalenza nettamente maggiore di adulti giovani, in particolare di minori di 45 anni (30,3 vs 28,1,  $p < 0,001$ ) a discapito di ciascuna delle altre fasce d'età. Gli SSRi sono ampiamente più utilizzati nell'area toscana dello studio (75,5% vs 72,2%,  $p < 0,001$ ), rispetto ai farmaci triciclici ed altri AD. Questo suggerisce che la maggior quota di nuovi utilizzatori osservata in Toscana sia da attribuire alle indicazioni più

comuni tra i giovani e tra gli utilizzatori di SSRI: questo corrobora l'ipotesi che in Toscana vi sia un ricorso più frequente agli AD per trattare anche i disturbi d'ansia.

**Tabella 1**  
**Caratteristiche demografiche dei soggetti osservati**

		AUSL di Bologna	Azienda USL Toscana Centro	Totale
Numerosità totale		55.780	122.846	178.626
Femmine		36.191 (64,9)	78.611 (64,0)	114.802 (64,3)
Classe di età	18-44	15.654 (28,1)	37.281 (30,3)	52.935 (29,6)
	45-64	19.340 (34,7)	41.028 (33,4)	60.368 (33,8)
	65-84	17.974 (32,2)	38.744 (31,5)	56.718 (31,8)
	85+	2.812 (5,0)	5.793 (4,7)	8.605 (4,8)
Tipo di antidepressivo usato	Triciclici	4.389 (7,9)	8.336 (6,8)	12.725 (7,1)
	SSRI	40.272 (72,2)	92.785 (75,5)	133.057 (74,5)
	Altri	11.119 (19,9)	21.725 (17,7)	32.844 (18,4)
Anno d'inizio della terapia	2009	12.283 (22,0)	26.723 (21,8)	39.006 (21,8)
	2010	12.164 (21,8)	25.379 (20,7)	37.543 (21,0)
	2011	11.018 (19,8)	24.124 (19,6)	35.142 (19,7)
	2012	10.100 (18,1)	22.842 (18,6)	32.942 (18,4)
	2013	10.215 (18,3)	23.778 (19,4)	33.993 (19,0)

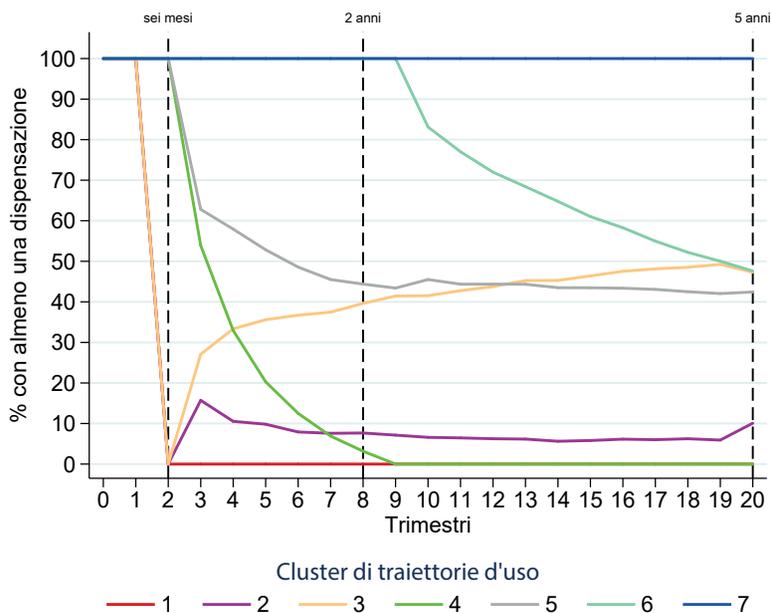
L'analisi delle traiettorie di utilizzo dei farmaci AD è stata eseguita suddividendo i 5 anni di follow-up in 20 trimestri e valutando in ognuno di essi la presenza di almeno una dispensazione. Successivamente le traiettorie così individuate sono state raggruppate in modo supervisionato per individuare dei gruppi di trattamento (cluster) che sintetizzassero le diverse sfumature di utilizzo di AD osservate.

Come si può osservare in **Figura 1** sono stati identificati 7 cluster di traiettorie dei farmaci AD, suddivisi a loro volta in due gruppi:

- Soggetti che presentano un'interruzione dopo il primo trimestre
  1. Nessuna nuova dispensazione
  2. Nuove dispensazioni sporadiche
  3. Nuove dispensazioni, almeno una volta in due trimestri consecutivi
- Soggetti che inizialmente vengono trattati per due trimestri
  4. Fino a un massimo di due anni
  5. Oltre i due anni, dispensazioni non continuative
  6. Uso continuativo tra due e cinque anni
  7. Uso continuativo per cinque anni

In **Figura 1** si possono osservare le occorrenze di dispensazioni nei 20 trimestri in ciascuno dei sette cluster.

**Figura 1**  
**Percentuale di soggetti con almeno una dispensazione per ogni semestre, per cluster**



Il cluster 1 (nessuna nuova dispensazione dopo l'intero secondo semestre privo di dispensazioni) rappresenta un uso fortemente non appropriato del farmaco, è possibile ipotizzare che una quota di tali pazienti il farmaco non l'abbia mai assunto, oppure che la terapia sia stata interrotta precocemente per una delle motivazioni esposte nella sezione precedente.

Il cluster 2 (dopo l'intero secondo semestre privo di dispensazioni, un ulteriore uso sporadico) mostra, oltre a un inizio di terapia non appropriato, anche una prosecuzione problematica, che può essere associata a un uso al bisogno senza fondamento di efficacia.

Il cluster 3 (dopo l'intero secondo semestre privo di dispensazioni, un ulteriore uso, talvolta più prolungato) mostra un inizio di terapia non appropriato, ma una prosecuzione più coerente con le caratteristiche degli AD, se comparato al cluster precedente.

Il cluster 4 (uso continuativo per i primi due trimestri, e poi completamento della terapia entro i due anni) include anche i soggetti con uso di AD atteso da linee guida (da sei mesi a due anni continuativo).

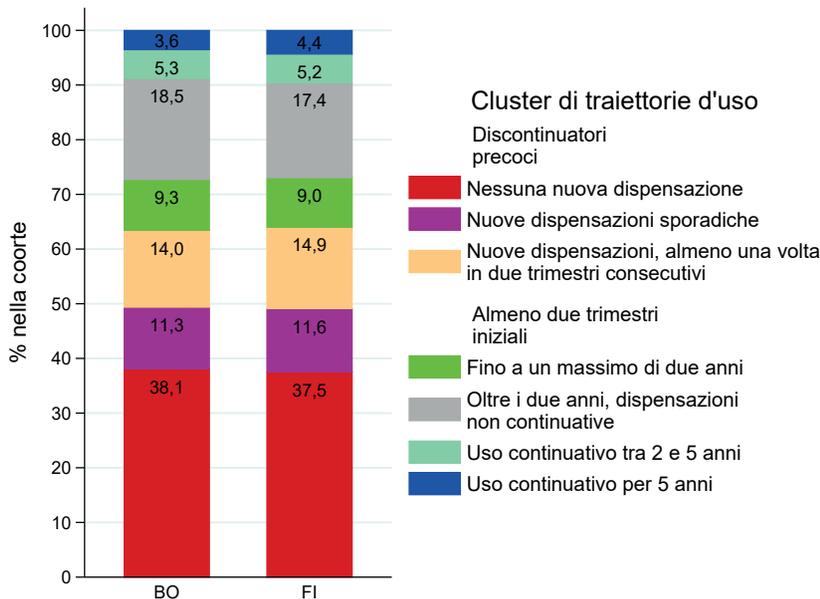
Il cluster 5 (dopo un periodo di uso continuativo inferiore, ulteriori dispensazioni oltre i due anni) presenta l'uso di AD appropriato nel primo periodo, cui segue un ritorno al trattamento, plausibilmente associato a una recidiva della malattia.

Il cluster 6 (uso continuativo tra due e cinque anni) mostra un uso di AD appropriato ma che porta a al completamento della terapia con un tempo più lungo.

Il cluster 7 (uso continuativo per cinque anni) mostra l'uso cronico di AD.

La distribuzione dei cluster è risultata grossolanamente simile nelle due aree territoriali, ma si sono osservate alcune differenze, che possono essere notate nella **Figura 2**. I due gruppi di cluster erano pressoché equamente distribuiti nelle due aree (circa 64% i cluster 1-3, e circa 36% i cluster 4-7,  $p=0,016$ ), ma al loro interno si è notata a Firenze una maggior prevalenza del cluster 3 (14,9% vs 14,0%,  $p<0,001$ ) a discapito del cluster 1 (37,5% vs 38,1%,  $p=0,02$ ), e una maggior prevalenza del cluster 7 (4,3 vs 3,5,  $p<0,001$ ) rispetto al cluster 5 (17,4 vs 18,5,  $p<0,001$ ). Sono risultati pertanto lievemente più frequenti nel territorio toscano alcuni cluster che implicano un trattamento più intenso. Questi sembrano indicare una maggiore propensione a riprendere un trattamento interrotto, e una maggior reticenza a interrompere una terapia in corso.

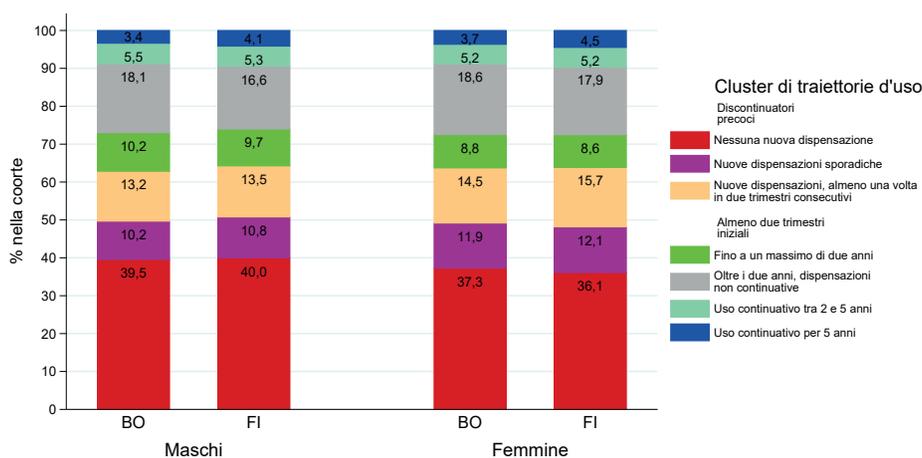
**Figura 2**  
**Distribuzione nei due territori dei cluster di traiettorie di trattamento**



In **Figura 3** si possono osservare le distribuzioni dei cluster, precedentemente descritti, nelle due aree geografiche stratificati per sesso. Questo tipo di analisi, che viene di seguito ripetuta per classe d'età e primo farmaco, permette di osservare le associazioni tra queste variabili e i cluster: questo consente di spiegare alcune differenze tra aree associate alla diversa distribuzione delle variabili che abbiamo osservato. Allo stesso tempo, l'analisi consente di osservare se le associazioni tra queste variabili e i cluster sono diverse nelle due aree, gettando luce su eventuali diverse relazioni esistenti nelle due aree.

Il sesso non è tendenzialmente associato a nessun gruppo di cluster, ma all'interno del primo gruppo (cluster 1, 2 e 3) tra le donne è nettamente meno frequente il cluster 1 (36,5% vs 39,8%,  $p < 0,001$ ); nel secondo le donne hanno una maggior frequenza del cluster 7, e 5, rispetto gli altri. Questi dati sono certamente condizionati dalla maggior presenza di persone anziane tra le donne: come vedremo tra poco, le persone anziane hanno un pattern simile. Tuttavia un'analisi multinomiale multivariata ha messo in luce che vi è un effetto del sesso indipendente dall'età. Entrambe le associazioni sono più marcate nel territorio toscano.

**Figura 3**  
**Grafico a barre della distribuzione dei cluster tra i sessi, stratificato per area territoriale**

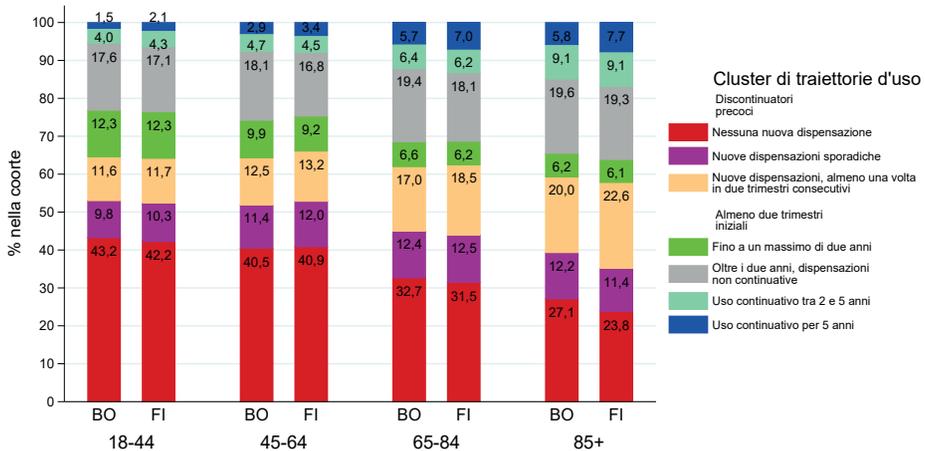


In **Figura 4** si nota come l'associazione tra classe di età e cluster sia estremamente marcata, e mostri un trend evidente di diminuzione con l'età dei cluster 1 (da 42,5% a 24,9%) e 4 (da 12,3% a 6,1%) e un aumento massiccio dei cluster 7 (da 1,9% a 7,1%), 6 (da 4,2% a 9,1%) e 3 (da 11,7% a 21,7%): questo suggerisce una maggior riluttanza degli anziani ad abbandonare la terapia, che nella fase precoce del trattamento potrebbe essere associata a un peso minore degli effetti avversi; e nella fase avanzata del trattamen-

to indicherebbe una prevalenza maggiore di patologia prolungata nel tempo/cronica. Anche in questo caso le associazioni sono più marcate nell'area toscana, e rafforzano le osservazioni iniziali circa la riluttanza ad abbandonare la terapia osservata nel territorio toscano.

**Figura 4**

**Grafico a barre della distribuzione dei cluster tra classi d'età, stratificato per area territoriale**

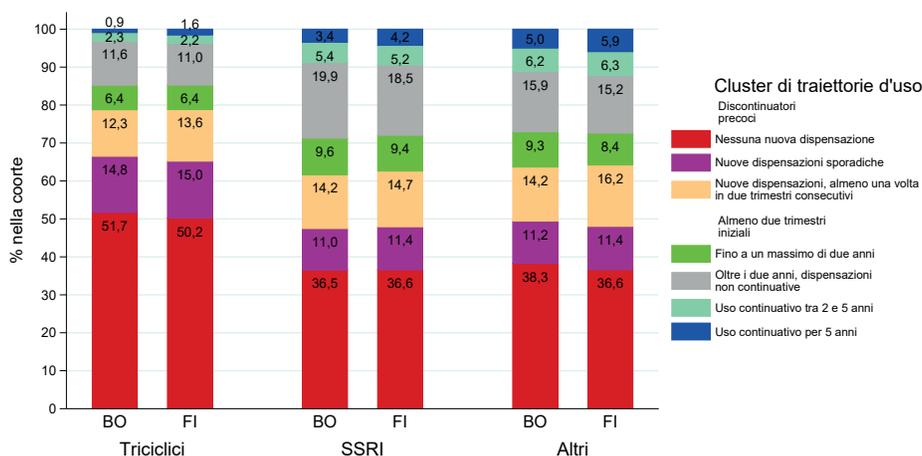


In **Figura 5** si osserva una netta associazione tra il primo farmaco e il cluster di traiettorie di trattamento, in particolare gli utilizzatori di triciclici mostrano una prevalenza molto più marcata del cluster 1 (50,7%, contro 36,5% negli utilizzatori di SSRi e 37,2% negli utilizzatori di altri farmaci) e 2 (14,9%, vs, rispettivamente, 11,2% e 11,3%), e minore in tutti gli altri. Questo fenomeno è con ogni probabilità da ricondursi alla maggior occorrenza di eventi avversi che caratterizza i farmaci triciclici, e alla possibilità di un utilizzo sottodosato (grazie alla disponibilità della formulazione in gocce). La differenza tra SSRi ed altri farmaci è meno ampia ma pur sempre netta, in particolare la minore frequenza tra gli utilizzatori di SSRi dei cluster 6 e 7, e la maggior frequenza del cluster 5. Anche queste associazioni sono più intense in Toscana, dove si nota anche che lo strato degli utilizzatori di SSRi è l'unico in cui la frequenza delle modalità di utilizzo più sporadiche (cluster 1, 2 e 3) è simile a quella osservata nella zona bolognese. Al contrario, la distribuzione dei cluster tra gli utilizzatori di "altri" farmaci è radicalmente diversa tra le due aree, con una minore presenza nell'area fiorentina del cluster 2 e 5 e una maggiore dei cluster 3 e 7. Assumendo, come plausibile, che in questi cluster siano inclusi quasi esclusivamente soggetti con una diagnosi di depressione, il diverso pattern può ricondursi a diversi approcci di trattamento di questa patologia:

in Toscana sembra prevalere un approccio di maggior persistenza nel trattamento, o di più frequente ripresa. Questo conferma la diversa percezione della terapia da parte dei pazienti nelle due aree.

**Figura 5**

**Grafico a barre della distribuzione dei cluster tra modalità del primo farmaco, stratificato per area territoriale**



## RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nell'azienda sanitaria di cui fa parte Firenze si è osservata tra gli adulti dal 2009 e al 2013 un'incidenza di utilizzo di farmaci antidepressivi maggiore del 10% rispetto all'incidenza osservata nell'azienda di cui fa parte Bologna. Nella zona toscana la distribuzione delle caratteristiche dei pazienti (più giovani, maggior utilizzo di SSRI) suggerisce che vi sia un ricorso più frequente a questi farmaci per indicazioni più comuni in questi strati della popolazione, quali il disturbo d'ansia. Nei cinque anni successivi all'inizio della terapia, inoltre, si è osservata nell'area toscana una prevalenza maggiore di traiettorie di trattamento continuative e/o prolungate, specialmente tra gli anziani e tra le persone con probabile indicazione di depressione.

Questo suggerisce che il maggior consumo osservato in Toscana si riconduca in parte a una maggior propensione a iniziare la terapia, in parte a una maggior riluttanza a interromperla.

**Riferimenti bibliografici**

1. Statistiche Istat. La salute mentale nelle varie fasi della vita. URL: [https://www.istat.it/it/files//2018/07/Report\\_Salute\\_mentale.pdf](https://www.istat.it/it/files//2018/07/Report_Salute_mentale.pdf). Data di accesso: 14/11/2019.
2. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312.
3. National Institute for Health and Care Excellence-NICE. Depression in adults: recognition and management. URL:<https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>. Data di accesso: 12/11/2019.
4. Thibaut F. Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Jun;19(2):87-88.
5. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain SR, Cinosi E, Davies S, Domschke K, Fineberg N, Grünblatt E, Jarema M, Kim YK, Maron E, Masdrakis V, Mikova O, Nutt D, Pallanti S, Pini S, Ströhle A, Thibaut F, Vaghi MM, Won E, Wedekind D, Wichniak A, Woolley J, Zwanzger P, Riederer P. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry and neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*. 2017 Apr;18(3):162-214.
6. Skånland SS, Cieślak-Pobuda A. Off-label uses of drugs for depression. *Eur J Pharmacol*. 2019 Oct 14;865:172732.
7. 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
8. Ivan Urits, Jacquelin Peck, Mariam Salisu Orhurhu, John Wolf, Riki Patel, Vwaire Orhurhu, Alan D. Kaye, Omar Viswanath. Off-label Antidepressant Use for Treatment and Management of Chronic Pain: Evolving Understanding and Comprehensive Review. *Current Pain and Headache Reports* (2019) 23: 66.
9. Agenzia Italiana del Farmaco- AIFA. L'uso dei farmaci in Italia, rapporto nazionale anno 2018. URL:[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto\\_OsMed\\_2018.pdf/c9eb79f9-b791-2759-4a9e-e56e1348a976](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto_OsMed_2018.pdf/c9eb79f9-b791-2759-4a9e-e56e1348a976). Data di accesso: 14/11/2019.
10. Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi E, Clo M, Tarricone I, Menchetti M, De Ponti F. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Dec;69(12):2095-101.
11. Sansone, R. A, Sansone, L. A. Antidepressant adherence: are patients taking their medications?. *Innov Clin Neurosci*. 2012 May;9(5-6):41-6.
12. A John Rush, Helena C Kraemer, Harold A Sackeim, Maurizio Fava, Madhukar H Trivedi, Ellen Frank, Philip T Ninan, Michael E Thase, Alan J Gelenberg, David J Kupfer, Darrel A Regier, & Jerrold F Rosenbaum, Oakley Ray, and Alan F Schatzberg. Response and remission for major depression.pdf.. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001312.pub2/epdf>. Data di accesso: 14/11/2019.

13. El-Mallakh, R.S, Gao, Y, Jeannie Roberts, R. Tardive dysphoria: The role of long term antidepressant use in-inducing chronic depression. *Med Hypotheses*. 2011 Jun;76(6):769-73.
14. Charlton RA, Jordan S, Pierini A, Garne E, Neville AJ, Hansen AV, Gini R, Thayer D, Tingay K, Puccini A, Bos HJ, Nybo Andersen AM, Sinclair M, Dolk H, de Jong-van den Berg LT. Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: a population-based study in six European regions. *BJOG*. 2015 Jun;122(7):1010-20.

L'aderenza ai farmaci anticoagulanti diretti in Toscana è migliore quando il farmaco ha una sola dose giornaliera?

Quanto di frequente gli utilizzatori toscani di dabigatran hanno fatto ricorso all'idarucizumab, il suo antidoto? Per quali ragioni vi hanno fatto ricorso? E quali sono stati gli esiti di questi pazienti?

L'effetto protettivo dell'aspirina a basse dosi sul rischio d'insorgenza di tumore al colon-retto è indipendente dalle modalità con il farmaco viene assunto?

Quanti pazienti hanno presentato interazioni farmaco-farmaco (DDI) alla dimissione da ricovero ospedaliero per patologie cardiovascolari in un ospedale toscano? Che impatto hanno avuto le DDI sulla salute di questi pazienti?

Chi sono, e quanti sono, i pazienti trattati con farmaci PCSK9i nei primi 18 mesi di disponibilità di questi farmaci? Quale era la precedente terapia ipolipemizzante? In che modo sono impiegati i PCSK9i?

## SEZIONE 3

### FARMACI PER IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE:

- **POSOLOGIA DEI NAO  
E ADERENZA AL TRATTAMENTO**
- **UTILIZZO DI IDARUCIZUMAB**
- **MODALITÀ D'USO DELL'ASPIRINA  
E PREVENZIONE DEL CANCRO  
COLORETTALE**
- **INTERAZIONI TRA FARMACI  
IN CARDIOLOGIA**
- **I TRATTATI CON PCSK9I  
IN TOSCANA**



---

## 3. FARMACI PER IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

### POSOLOGIA DEI NAO E ADERENZA AL TRATTAMENTO

*Claudia Bartolini, Giuseppe Roberto, Rosa Gini, ARS Toscana*

*Lisa Smits, Eline Houben, Fernie Penning-van Beest, Ron Herings, PHARMO Institute, Utrecht, Paesi Bassi*  
*Tania Schink, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology – BIPS, Germania*

#### DOMANDA

Esiste una differenza in termini di aderenza e persistenza tra gli utilizzatori di NAO con regime posologico 1 volta al giorno (QD) vs 2 volte al giorno (BID)? Esistono delle modalità di switch da QD a BID vs switch da BID a QD?

#### CONTESTO DELLA DOMANDA

Una delle più grandi sfide nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) è rappresentata dall'aderenza e la persistenza alla terapia finalizzata a garantire l'efficacia e la sicurezza del trattamento [1]. Un elevato livello di aderenza alla terapia con i nuovi anticoagulanti orali (NAO) è fondamentale per ridurre il rischio di ictus ischemico ed embolia sistemica nei pazienti con FA, a causa del rapido declino dell'attività anticoagulante nel caso in cui una dose venga saltata (il cosiddetto effetto *rebound*) [2]. Diversamente dagli antagonisti della vitamina K (AVK), l'utilizzo dei NAO non richiede il monitoraggio periodico della coagulazione. Tuttavia, ciò può influenzare l'aderenza e la persistenza al trattamento con NAO rispetto agli AVK nella pratica clinica [3].

I NAO sono disponibili in formulazioni che richiedono una o due somministrazioni giornaliere: edoxaban e rivaroxaban devono essere assunti 1 volta al giorno (QD) nei pazienti con FA, mentre apixaban e dabigatran 2 volte al giorno (BID). Alcuni studi hanno suggerito l'esistenza di un'associazione tra il regime posologico (QD vs BID) e l'aderenza al trattamento [4].

Questo studio ha avuto l'obiettivo di confrontare l'aderenza, la persistenza e le modalità di switch negli utilizzatori di NAO QD vs BID per il trattamento della FA.

Questo studio è stato finanziato dalla Daiichi Sankyo ed è stato eseguito nel rispetto del codice di condotta di ENCePP. Il protocollo dello studio è pubblicato sullo EU PAS Register ed è liberamente accessibile<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Protocollo numero EUPAS28224 - <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=30421>

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per questo studio sono state utilizzate tre banche dati: quella olandese del PHARMO Database Network (PHARMO), la banca dati dell'Agenzia regionale di sanità della Toscana (ARS) e quella tedesca del German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD), gestito dai ricercatori del Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology. Di seguito sono presentati i risultati preliminari ottenuti nello studio sui dati dell'ARS.

È stato eseguito uno studio di coorte retrospettivo tra gli utilizzatori di NAO per il trattamento di FA.

La popolazione di origine da cui è stata selezionata la coorte includeva tutti i pazienti che avevano ricevuto un NAO a partire dalla data dell'opinione positiva del Committee for Human Medicinal Products (CHMP) della European Medicines Agency (EMA) riguardo l'indicazione nella FA di ciascun farmaco (**Tabella 1**) fino alla fine della disponibilità dei dati (31 dicembre 2018). Durante questo periodo la data della prima dispensazione/prescrizione di un NAO è stata considerata come data indice e lo specifico NAO come farmaco indice. Il regime posologico indice corrispondeva alla posologia del farmaco indice.

**Tabella 1**  
**NAO inclusi nello studio**

NAO	Opinione positive del CHMP per la FA	Posologia	ATC*
Dabigatran <sup>[14]</sup>	14 aprile 2011	BID	B01AE07
Rivaroxaban <sup>[15]</sup>	22 settembre 2011	QD	B01AF01, B01AX06
Apixaban <sup>[16]</sup>	20 settembre 2012	BID	B01AF02
Edoxaban <sup>[17]</sup>	23 aprile 2015	QD	B01AF03

\*Classificazione anatomica terapeutica chimica.

La popolazione di studio è stata ristretta ai pazienti maggiorenni alla data indice e con  $\geq 1$  anno di look-back nella banca dati necessario alla selezione dei nuovi utilizzatori eleggibili (nessuna dispensazione di NAO durante l'anno precedente la data indice, nessuna dispensazione multipla di diversi NAO alla data indice, e nessuna dispensazione di AVK alla data indice). Inoltre, i pazienti dovevano avere  $\geq 1$  anno di follow-up successivo alla data indice e almeno una diagnosi di FA (codici ICD9CM 427.31 or 427.32) in qualsiasi momento prima della data indice o fino a 30 giorni dopo la data indice.

Il periodo di esposizione è stato definito come l'intervallo tra la data indice e l'ultima dispensazione di un NAO con la stessa posologia. Tra i pazienti con >1 dispensazione nel periodo di esposizione, l'aderenza al trattamento è stata definita sulla base della proporzione dei giorni coperti da terapia (PDC – Proportion of days covered) durante il periodo di esposizione. È stato descritto il numero di dispensazioni per paziente osservate durante il periodo di esposizione. La PDC è stata calcolata dividendo il numero totale di giorni di terapia con la posologia indice durante il periodo di esposizione per la durata in giorni del periodo di esposizione. I valori di PDC variavano in un intervallo compreso tra 0 e 1, dove ad un valore più elevato corrispondeva una più alta aderenza. Sono stati riportati la media e la deviazione standard (SD) e mediana con intervallo interquartile (IQR) della PDC, insieme alla proporzione di pazienti aderenti, questi ultimi definiti come coloro con una PDC  $\geq 0,8$ .

La persistenza al trattamento è stata definita come il tempo trascorso dalla data indice all'interruzione del trattamento e calcolata sulla base degli episodi di trattamento con NAO. La terapia con un NAO è stata considerata interrotta se l'intervallo tra la fine della durata di una dispensazione e la successiva era superiore alla metà della durata dell'ultima dispensazione e non inferiore a 7 giorni. Il tasso di persistenza è stato misurato a 3, 6, 9, 12 mesi dopo la data indice e alla fine del follow-up.

Per la misurazione sia dell'aderenza sia della persistenza, è stato consentito lo switch tra NAO diversi ma con stessa posologia. In altre parole, i pazienti che passavano ad esempio da rivaroxaban a edoxaban sono stati considerati ancora persistenti e aderenti al trattamento QD. Il periodo di esposizione e gli episodi di trattamento terminavano con l'utilizzo di un NAO con posologia differente rispetto a quella del farmaco indice.

Tra i pazienti che passavano da un farmaco con posologia QD a BID, o viceversa, la PDC è stata misurata durante il periodo di esposizione precedente e successivo al primo episodio di switch osservato.

Le modalità con cui avveniva lo switch sono state descritte dal giorno successivo alla data indice fino alla fine del follow-up sulla base degli episodi di trattamento con NAO osservati. Queste sono state definite come switch da una posologia ad un'altra (ad es. da QD a BID o viceversa) o come passaggio da un NAO ad un altro con la stessa posologia, indicati qui come cluster BID/QD. Le modalità di switch sono state stabilite in riferimento al farmaco indice. In caso di switch multiplo, sia da una posologia ad un'altra sia all'interno dello stesso cluster BID/QD, è stato considerato soltanto il primo switch osservato. Inoltre, è stato considerato anche lo specifico NAO verso cui avveniva lo switch.

In totale sono stati inclusi nella popolazione di studio 32.260 pazienti. Di questi, 13.017 (40%) hanno utilizzato un NAO con posologia QD e 19.243 (60%) hanno utilizzato un BID. Nello specifico, 3.139 (9,7%) hanno iniziato con l'edoxaban, l'ultimo NAO commercializzato; gli altri utilizzatori sono risultati ugualmente distribuiti tra rivaroxaban (30%, n=9.878), dabigatran (30,79%, n=903) and apixaban (28,9%, n=9.340).

Le caratteristiche di base degli utilizzatori di NAO alla data indice sono riportate in **Tabella 2**. La distribuzione di sesso ed età era la stessa sia per gli utilizzatori di QD sia di BID. Il 40% degli utilizzatori di QD e il 23% degli utilizzatori di BID sono entrati nello studio nel 2017 (la fine del periodo di osservazione era il 31 dicembre 2018). Il tempo mediano di osservazione disponibile nella banca dati è stato 2,1-2,8 anni. Il rivaroxaban (il primo NAO commercializzato tra quelli nel gruppo QD) è stato quello più frequentemente utilizzato alla data indice (76%) tra gli utilizzatori nel gruppo QD. L'edoxaban è stato utilizzato dal 24% dei pazienti nel gruppo QD. Tra gli utilizzatori nel gruppo BID, l'apixaban e il dabigatran sono usati con la stessa frequenza. La percentuale di pazienti in trattamento con un AVK prima della data indice è stata inferiore al 50% in entrambi i gruppi, e quasi il 90% di tutti gli utilizzatori utilizzava anche farmaci antiipertensivi. La distribuzione dei pazienti in politerapia è stata la stessa per QD e BID. L'utilizzo di NAO è stato osservato a partire dalla data di ammissione alla rimborsabilità di ciascun farmaco.

Le modalità di utilizzo dei NAO durante il follow-up sono riportate in **Tabella 3**. Durante il periodo di esposizione, l'82% degli utilizzatori di QD e l'86% degli utilizzatori di BID hanno avuto  $\geq 10$  dispensazioni di NAO. Gli utilizzatori nel gruppo QD hanno avuto un numero di dispensazioni leggermente inferiore rispetto ai pazienti nel gruppo BID.

Dopo 3 mesi di follow-up, il 45% degli utilizzatori di QD ed il 43% dei pazienti nel gruppo BID ancora utilizzavano la posologia iniziale. Dopo 12 mesi, i pazienti che non avevano ancora cambiato posologia sono stati rispettivamente il 13% ed il 14%. L'88% degli utilizzatori di QD sono risultati essere aderenti durante tutto il periodo di esposizione (89% dopo 12 mesi). I pazienti aderenti al trattamento sono stati una percentuale lievemente inferiore, ma statisticamente significativa, tra gli utilizzatori di BID (86% durante il periodo di osservazione, l'88% dopo 12 mesi) ( $p < 0,05$ ). Il tasso di persistenza è stato inferiore al 30% dopo 6 mesi, tuttavia, dato che l'aderenza a 12 mesi è stata particolarmente elevata, probabilmente la persistenza è una misura meno appropriata, poiché l'interruzione è temporanea.

**Tabella 2**  
**Caratteristiche degli utilizzatori di Nuovi anticoagulanti orali (NAO) alla data indice**

	QD	BID
	N = 13017	N = 19243
	n (%)	n (%)
<b>Sesso</b>		
Maschi	6553 (50)	9632 (50)
Femmine	6464 (50)	9611 (50)
<b>Età (anni)</b>		
18-50	203 (2)	212 (1)
51-64	1136 (9)	1433 (7)
65-74	3159 (24)	4867 (25)
≥75	8519 (65)	12731 (66)
Media ± SD	77 ± 10	77 ± 9
Mediana (IQR)	78 (71-84)	78 (72-84)
<b>Anno della data indice</b>		
2011	0 (0)	0 (0)
2012	0 (0)	0 (0)
2013	371 (3)	2041 (11)
2014	1909 (15)	3352 (17)
2015	2456 (19)	4206 (22)
2016	3073 (24)	5162 (27)
2017	5204 (40)	4478 (23)
<b>Tempo di osservazione disponibile nella banca dati (anni)</b>		
1-<2	5609 (43)	5257 (27)
2-<3	3188 (24)	5356 (28)
≥3	4220 (32)	8630 (45)
Mean ± SD	2,5 ± 1,2	3,0 ± 1,3
Median (IQR)	2,2 (1,6-3,4)	2,8 (1,9-3,9)
<b>Farmaco indice</b>		
Edoxaban, QD	3139 (24)	NA
Rivaroxaban, QD	9878 (76)	NA
Apixaban, BID	NA	9340 (49)
Dabigatran, BID	NA	9903 (51)
Trattamento precedente con AVK*	5417 (42)	8700 (45)
<b>Farmacoterapie concomitanti<sup>†</sup></b>		
Ipolipemizzanti	4331 (33)	6584 (34)
Antiipertensivi	11485 (88)	17241 (90)
Ipoglicemizzanti	2061 (16)	3169 (16)
Antiarritmici	3524 (27)	5487 (29)
<b>Politerapia<sup>†,††</sup></b>		
0-5	5629 (43)	8165 (42)
6-7	2825 (22)	4209 (22)
≥8	4563 (35)	6869 (36)

\*Misurati durante l'anno precedente la data indice; <sup>†</sup>misurati durante 3 mesi precedenti alla data indice; <sup>††</sup>numero farmacoterapie concomitanti raggruppate per sottogruppi terapeutici farmacologici (terzo livello ATC) escluso farmaci antitrombotici (ATC B01A).

**Tabella 3****Aderenza e persistenza tra gli utilizzatori di NAO, stratificati per posologia del farmaco indice**

	QD	BID	p value QD vs BID
	N = 13,017	N = 19,243	
Numero di dispensazione per paziente*, n (%)			<,0001
1	484 (4)	647 (3)	
2-5	976 (7)	1,263 (7)	
6-9	855 (7)	880 (5)	
≥10	10,702 (82)	16,453 (86)	
Persistenza, n (%)			
A 3 mesi	5,836 (45)	8,242 (43)	0,0004
A 6 mesi	3,428 (26)	4,990 (26)	0,4184
A 9 mesi	2,390 (18)	3,648 (19)	0,1775
A12 mesi	1,752 (13)	2,736 (14)	0,0533
Al termine del follow-up	460 (4)	487 (3)	<,0001
Pazienti per cui è stato possibile misurare la PDC, n (%)**	12,533 (96)	18,596 (97)	
Periodo di esposizione (mesi)**			
Media ± SD	25 ± 15	29 ± 17	<,0001
Mediana (IQR)	21 (14-35)	28 (17-41)	
PDC durante il periodo di esposizione**			
Media ± SD	0.94 ± 0.15	0.93 ± 0.14	<,0001
Mediana (IQR)	1.00 (0.95-1.00)	1.00 (0.93-1.00)	
n (%) aderenti (PDC ≥0,8)	11,421 (88)	16,566 (86)	<,0001
PDC durante 12 mesi si follow-up**			
Media ± SD	0.95 ± 0.13	0.95 ± 0.12	0,0088
Mediana (IQR)	1.00 (0.98-1.00)	1.00 (0.97-1.00)	
n (%) aderenti (PDC ≥0,8)	11,610 (89)	16,971 (88)	0,0001

\*Misurata durante il periodo di esposizione; \*\*Misurata tra i pazienti con >1 dispensazione nel periodo di esposizione.

Le modalità con cui è avvenuto lo switch sono riportate in **Tabella 4**. Per la maggior parte dei pazienti (90% circa) non è stato osservato alcuno switch durante il follow-up. Il 5% degli utilizzatori di QD ed il 6% degli utilizzatori di BID sono passati da una posologia ad un'altra. Tra questi, gli utilizzatori di dabigatran sono passati prevalentemente al rivaroxaban. Gli utilizzatori di apixaban hanno effettuato con la stessa frequenza uno switch verso l'edoxaban o verso il rivaroxaban. Gli utilizzatori di rivaroxaban sono passati prevalentemente all'apixaban; i pazienti che utilizzavano l'edoxaban hanno effettuato con la stessa frequenza uno switch verso l'apixaban o verso il dabigatran. Lo switch da un NAO ad un altro all'interno della stessa classe posologica ha riguardato soltanto pochi pazienti (<0,5%).

**Tabella 4****Tipo di switch tra utilizzatori di NAO dopo la data indice, stratificati per posologia del farmaco indice**

	ARS (IT)		p value QD vs. BID
	QD	BID	
	N = 13017 n (%)	N = 19243 n (%)	
Switch posologico	694 (5)	1155 (6)	0,0110
Switch all'interno dello stesso BID/QD cluster <sup>†</sup>	12 (<0,5)	43 (<0,5)	0,0005
Nessun switch	12323 (95)	18088 (94)	0,0110

<sup>†</sup> Gli switch all'interno dello stesso BID/QD cluster sono stati valutati rispetto al cluster di appartenenza del farmaco indice.

**Tabella 5****Modalità di switch tra utilizzatori di NAO dopo la data indice**

Farmaco indice	ARS (IT)				
		Edoxaban, QD	Rivaroxaban, QD	Apixaban, BID	Dabigatran, BID
	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Edoxaban, QD	3139	-	2 (<0,5)	63 (2)	50 (2)
Rivaroxaban, QD	9878	10 (<0,5)	-	398 (4)	183 (2)
Apixaban, BID	9340	139 (1)	145 (2)	-	9 (<0,5)
Dabigatran, BID	9903	297 (3)	574 (6)	34 (<0,5)	-

Nota: le celle evidenziate in grigio scuro e grigio chiaro corrispondono rispettivamente agli switch all'interno dello stesso cluster BID/QD e da un regime posologico ad un altro.

## RISPOSTA

L'aderenza ai NAO durante un anno dall'inizio del trattamento è stata molto elevata nella popolazione di studio, indipendentemente dalla posologia del NAO utilizzato. La persistenza al trattamento è stata bassa, l'alta aderenza implica che l'interruzione è stata generalmente temporanea, quindi la persistenza è in questo caso una misura parzialmente fuorviante. Lo switch durante i primi 12 mesi di trattamento è stato molto raro, indipendentemente dalla posologia.

## Riferimenti bibliografici

1. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GY, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thrombosis and haemostasis* 2017; 117(2): 209-18.
2. Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE, et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *International journal of cardiology* 2016; 215: 11-3.
3. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European journal of clinical pharmacology* 2016; 72(3): 329-38.
4. Laliberté F, Bookhart BK, Nelson WW, et al. Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism. *The patient* 2013; 6(3): 213-24.
5. Herings R, Pedersen L. Pharmacy-based Medical Record Linkage Systems. In: Strom B, Kimmel S, Hennessy S, eds. *Pharmacoepidemiology*. 5 ed: John Wiley & Sons, Ltd.; 2012: 270-86.
6. van Herk-Sukel MP, van de Poll-Franse LV, Lemmens VE, et al. New opportunities for drug outcomes research in cancer patients: the linkage of the Eindhoven Cancer Registry and the PHARMO Record Linkage System. *Eur J Cancer* 2010; 46(2): 395-404.
7. WHO Anatomical Therapeutic Chemical Classification System [[www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index)].
8. International Classification of Primary Care [<https://www.nhg.org/themas/artikelen/icpc>].
9. Czwikla J, Jobski K, Schink T. The impact of the lookback period and definition of confirmatory events on the identification of incident cancer cases in administrative data. *BMC medical research methodology* 2017; 17(1): 122.
10. Ohlmeier C, Langner I, Garbe E, Riedel O. Validating mortality in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) against a mortality registry. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016; 25(7): 778-84.
11. Ohlmeier C, Langner I, Hillebrand K, et al. Mortality in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) compared to national data in Germany: results from a validation study. *BMC public health* 2015; 15: 570.
12. Jobski K, Behr S, Garbe E. Drug interactions with phenprocoumon and the risk of serious haemorrhage: a nested case-control study in a large population-based German database. *European journal of clinical pharmacology* 2011; 67(9): 941-51.
13. Jobski K, Enders D, Amann U, et al. Use of rivaroxaban in Germany: a database drug utilization study of a drug started in hospital. *European journal of clinical pharmacology* 2014; 70(8): 975-81.
14. CHMP. Summary of positive opinion (post authorisation) on Pradaxa (dabigatran etexilate mesilate). 2011.

15. CHMP. Summary of positive opinion (post authorisation) on Xarelto (rivaroxaban). 2011.
16. CHMP. Summary of positive opinion (post authorisation) on Eliquis (apixaban). 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002148/WC500132869.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002148/WC500132869.pdf).
17. CHMP. Summary of positive opinion (initial authorisation) on Lixiana (edoxaban). 2015.

---

# UTILIZZO DI IDARUCIZUMAB

Niccolò Lombardi, Giada Crescioli, Alessandra Bettioli, Alfredo Vannacci, Università di Firenze  
Valentina Brilli, Guido Mannaioni, Stefano Fumagalli, Università di Firenze e Azienda ospedaliero-universitaria di Careggi  
Rosa Gini, ARS Toscana  
Giampiero Mazzaglia, Università di Milano-Bicocca

## DOMANDA

Quanto di frequente gli utilizzatori toscani di dabigatran hanno fatto ricorso all'idarucizumab, il suo antidoto? Per quali ragioni vi hanno fatto ricorso? E quali sono stati gli esiti di questi pazienti?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

Il dabigatran rappresenta il capostipite dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) approvati nel corso degli ultimi anni come alternativa più sicura rispetto agli storici antagonisti della vitamina K, come il warfarin. Questo farmaco è autorizzato per la prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale (FA) non valvolare e con uno o più fattori di rischio, per la prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio, per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) nonché per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto [1]. L'incidenza di emorragia intracranica correlata all'utilizzo di dabigatran è stata significativamente inferiore (riduzione del 60% circa) rispetto a quella in corso di warfarin, indipendentemente dal dosaggio del farmaco e dall'età dei pazienti. Differentemente, i sanguinamenti del tratto gastrointestinale hanno presentato un rischio dose-dipendente [2].

Nonostante la bassa frequenza, possono verificarsi sanguinamenti maggiori o non controllati che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti o perfino fatali. Pertanto, sussiste un bisogno terapeutico importante poiché, nell'eventualità delle suddette complicanze emorragiche, l'evoluzione del quadro clinico può essere difficile da controllare a causa della sua instabilità.

L'idarucizumab è un antidoto specifico per il dabigatran. È un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato (Fab - *fragments antigen-binding*) che si lega con altissima affinità al dabigatran, circa 300 volte più potente dell'affinità di legame del dabigatran per la trombina. Il complesso idarucizumab-dabigatran è caratterizzato da un'associazione rapida e da una dissociazione molto lenta che lo rendono un complesso molto stabile. L'idarucizumab si lega in maniera potente e specifica al dabigatran e ai

suoi metaboliti e ne neutralizza l'effetto anticoagulante. Nel 2015 l'idarucizumab è stato approvato in Europa per trattare pazienti adulti esposti al dabigatran quando è richiesta una rapida interruzione del suo effetto anticoagulante, in particolare: (1) in caso si renda necessaria una procedura o un intervento chirurgico urgente, e/o (2) avvenga un sanguinamento incontrollato o potenzialmente fatale. La somministrazione di idarucizumab è limitata esclusivamente all'ambiente ospedaliero. La sua dose raccomandata è di 5 g, costituiti dalla somministrazione di due fiale da 2,5 g/50 ml ciascuna. La somministrazione di una seconda dose di 5 g di idarucizumab può essere presa in considerazione in presenza di recidiva di sanguinamento clinicamente rilevante, o se la ricomparsa del sanguinamento dovesse essere potenzialmente pericolosa per la vita, o se i pazienti dovessero avere necessità di un secondo intervento chirurgico di emergenza/una seconda procedura d'urgenza. L'idarucizumab è soggetto a un controllo supplementare di sicurezza a livello Europeo in virtù del suo potenziale effetto tromboembolico.

### COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo estratto dal database integrato dell'ARS Toscana tutte le somministrazioni di idarucizumab e tutte le erogazioni di dabigatran dal 2015 al 2018. Abbiamo attribuito a ogni erogazione di dabigatran la durata corrispondente al numero di *defined daily doses* (DDD, una misura standard di dosaggio dei farmaci definita dall'Organizzazione mondiale della sanità). Abbiamo calcolato l'incidenza d'uso dell'idarucizumab dividendo il numero di somministrazioni per gli anni-persona esposti al dabigatran. L'incidenza osservata tra il 2015 e i 2018 è stata di 4,2 casi per 1.000 anni-persona (**Tabella 1**). Essa è cresciuta dal 3,5 del 2016 al 6,1 del 2018, con un aumento non statisticamente significativo. Com'è facile osservare dai risultati riportati in **Tabella 1**, emerge anche una relazione lineare positiva tra esposizione al dabigatran e utilizzo dell'idarucizumab.

**Tabella 1**  
Tasso di incidenza di somministrazioni di idarucizumab per 1.000 anni-persona - Anni 2015-2018

Anno	Casi	Anni-persona	IR
2015	0	4.340	0,0 (0,0;0,8)
2016	21	5.944	3,5 (2,2;5,4)
2017	35	7.397	4,7 (3,3;6,6)
2018	56	9.140	6,1 (4,6;8,0)
Totale	112		4,2 (3,4;5,0)

Per studiare le caratteristiche degli utilizzatori dell'idarucizumab abbiamo incluso anche le somministrazioni avvenute nel primo semestre del 2019. Poiché il farmaco è

somministrato durante un accesso al pronto soccorso, oppure durante un ricovero, al momento dell'invio la farmacia ospedaliera registra la data e il reparto di destinazione, ma non l'identificativo del paziente. Per caratterizzare i pazienti esposti abbiamo pertanto individuato, per ciascuna somministrazione di idarucizumab, quali pazienti trattati con il dabigatran erano ricoverati in un dato reparto oppure avevano avuto un accesso al pronto soccorso nel periodo corrispondente alla somministrazione di idarucizumab.

Complessivamente sono state identificate 120 somministrazioni e, di queste, 103 (86%) sono state associate ad almeno un paziente. Dopo un controllo manuale delle cause di accesso al pronto soccorso o di ricovero, abbiamo associato a 50 (41,6%) somministrazioni altrettanti accessi. Gli accessi sono riferiti a 47 soggetti; tre soggetti avevano avuto, infatti, due somministrazioni consecutive. In **Tabella 2** sono descritte le caratteristiche di tali soggetti e la proporzione di decessi avvenuti entro 30 giorni dal ricorso all'idarucizumab.

L'utilizzo d'idarucizumab ha un trend età-correlato, raggiungendo il suo massimo in soggetti di età 80+ anni. Questo risultato può essere spiegato dalla più alta incidenza [4] e prevalenza [5] di fibrillazione atriale in età avanzata, cui segue la maggior prescrizione di dabigatran. Sui 47 soggetti identificati, 17 (36,1%) hanno utilizzato l'idarucizumab per un intervento chirurgico d'urgenza, mentre il restante 63,9% ha utilizzato l'antidoto per sanguinamento incontrollato (inclusa l'emorragia intracranica e il sanguinamento gastrointestinale). Complessivamente, la percentuale di soggetti deceduti a 30 giorni è stimata al 17%, con differenze non significative legate all'indicazione d'uso.

**Tabella 2**  
**Caratteristiche e mortalità a 30 giorni di un campione di pazienti che hanno fatto ricorso all'idarucizumab tra il 2016 e il giugno del 2019**

	Indicazione		Totale [N=47]
	Intervento chirurgico d'urgenza [N=17]	Sanguinamento incontrollato [N=30]	
N	17	30	47
Femmine	8 (47,1)	13 (43,3)	21 (44,7)
Età media	81,5	80,9	81,1
Classe di età	60-69	1 (5,9)	4 (13,3)
	70-79	2 (11,8)	8 (26,7)
	80+	14 (82,4)	18 (60,0)
Anno	2016	4 (23,5)	3 (10,0)
	2017	3 (17,6)	11 (36,7)
	2018	10 (58,8)	14 (46,7)
	2019		2 (6,7)
Tipo di accesso	Pronto soccorso	8 (47,1)	14 (46,7)
	Ricovero	9 (52,9)	16 (53,3)
Decesso entro 30 giorni	4 (23,5)	4 (13,3)	8 (17,0)

Questi dati preliminari non permettono di trarre alcuna inferenza tra i risultati d'esito e il profilo beneficio-rischio *real-world* dell'idarucizumab. Tuttavia, la capacità di tracciare questo antidoto a prescrizione essenzialmente intra-ospedaliera, permette di iniziare un percorso di monitoraggio sul pattern prescrittivo e sul profilo di rischio potenzialmente associato a eventi trombo-embolici.

## RISPOSTA

Tra il 2015 e il 2018, nel database della Regione Toscana sono state registrate 112 somministrazioni di idarucizumab, corrispondenti a un'incidenza d'uso di 4,2 casi per 1.000 anni-persona di esposizione a dabigatran. Una successiva analisi ha permesso di individuare 47 pazienti trattati con idarucizumab e caratterizzare tali pazienti. In particolare, come atteso, si è osservato un uso in pazienti molto vecchi e con una lieve prevalenza nei maschi. Nel campione di 47 pazienti che è stato possibile identificare tra il 2015 e il 2019, 17 (36,1%) hanno utilizzato l'idarucizumab per un intervento chirurgico d'urgenza, mentre gli altri 30 (63,9%) hanno utilizzato l'antidoto per sanguinamento incontrollato. In questo campione, otto soggetti (17%) sono deceduti entro trenta giorni. Questi dati preliminari non permettono di trarre alcuna inferenza tra i risultati d'esito e il profilo beneficio-rischio *real-world* dell'idarucizumab. Tuttavia, la capacità di tracciare questo antidoto a prescrizione essenzialmente intra-ospedaliera, permette di iniziare un percorso di monitoraggio sul pattern prescrittivo e sul profilo di rischio potenzialmente associato a eventi trombo-embolici.

## Riferimenti bibliografici

1. European Medicines Agency. Document Number: EMEA/H/C/000829 (Last updated: 16 July 2019). Available at URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf)
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
3. European Medicines Agency. Document Number: EMA/CHMP/623992/2015. EMA fast-tracks antidote to anticoagulant Pradaxa. Press release, 25 September 2015. Available at URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-fast-tracks-antidote-anticoagulant-pradaxa\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-fast-tracks-antidote-anticoagulant-pradaxa_en.pdf)
4. Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5).
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(8):837-47.

---

# MODALITÀ D'USO DELL'ASPIRINA E PREVENZIONE DEL CANCRO COLORETTALE

*Leonardo Ventura - Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO)*

*Giuseppe Roberto, Rosa Gini - ARS Toscana*

*Francesco Orso - Azienda ospedaliero-universitaria Careggi*

## DOMANDA

L'effetto protettivo dell'aspirina a basse dosi sul rischio d'insorgenza di tumore al colon-retto è indipendente dalle modalità con cui il farmaco viene assunto nella prevenzione cardiovascolare secondaria?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

In Italia è stato stimato che nel 2018 ci sono stati 51.000 casi incidenti di carcinoma del colon-retto (CCR) e 18.935 decessi nel 2015 dovuti a CCR di cui il 53% negli uomini [1].

Diversi studi hanno associato l'uso di aspirina a basse dosi a un ridotto rischio di tumore del colon-retto e di alcuni altri tumori [2, 3]. L'utilizzo giornaliero di aspirina a basse dosi è generalmente raccomandato nella prevenzione cardiovascolare secondaria e talvolta anche in prevenzione primaria ma limitatamente ad alcune specifiche sottopopolazioni. Recentemente, la United States Preventive Services Task Force (USPSTF) ha raccomandato l'uso di aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari (CVD) e del tumore del colon-retto tra gli "adulti di età dai 50 ai 59 anni che hanno un rischio di CVD del 10% o più a 10 anni e che non presenta un rischio aumentato di sanguinamento, con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni ed è disposto a prendere aspirina a basse dosi tutti i giorni per almeno 10 anni.

Due meta-analisi pubblicate nel 2012 hanno analizzato circa 40 studi osservazionali riguardanti l'associazione tra uso di aspirina e rischio di CCR, mettendo in evidenza un effetto protettivo complessivo di circa il 30%, che raggiungeva il 40%, tra i consumatori giornalieri di aspirina da almeno cinque anni rispetto ai non utilizzatori [4, 2]. I risultati di un'altra più recente meta-analisi di studi osservazionali di coorte hanno suggerito l'esistenza di un effetto soglia tra l'assunzione di aspirina a basse dosi e la riduzione del rischio di CCR corrispondente ad una frequenza di assunzione compresa tra 2 e 7 volte a settimana per almeno 5 anni rispetto ai non utilizzatori.

Recentemente, uno studio di coorte ha confrontato la mortalità per CCR tra soggetti esposti ad aspirina a basse dosi e soggetti che non avevano ricevuto alcuna prescrizione nello stesso periodo nel comune di Firenze. I risultati hanno mostrato una mortalità per

CCR inferiore di quasi il 30% tra coloro che avevano fatto uso di aspirina a basse dosi (HR = 0,71; 0,52-0,97) [5].

Nel 2016 Cea Soriano e colleghi, al fine di valutare il possibile ruolo di eventuali fattori di confondimento residui relativi alle caratteristiche di base dei pazienti esposti e non esposti ad aspirina a basse dosi hanno condotto un'analisi caso-controllo innestata in tre diverse coorti di studio. In particolare, in tutte le tre coorti considerate, l'effetto protettivo dell'aspirina a basse dosi sull'occorrenza di CCR risultava particolarmente marcato nel sottogruppo di pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria [6].

### **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

È stato effettuato uno studio caso-controllo innestato in una coorte di pazienti ricoverati a causa di eventi cardiovascolari (CV) gravi, quali infarto del miocardio, cardiomiopatia ischemica e angina pectoris, e che quindi avevano l'indicazione ad assumere aspirina a basse dosi per la prevenzione cardiovascolare secondaria.

Questo studio si è basato sull'analisi di dati provenienti da diversi registri di dati amministrativi relativi alle prestazioni sanitarie dei soggetti residenti in Regione Toscana. In particolare, sono stati utilizzati l'anagrafe degli assistibili, le schede di dimissione ospedaliera e i registri dell'assistenza farmaceutica.

La coorte di studio è stata selezionata a partire da pazienti con un primo ricovero per un evento CV nel periodo 2005-2010 (data di ingresso nella coorte). I pazienti con meno di 5 anni di follow-up o meno di 2 anni di look-back nell'anagrafe degli assistibili sono stati esclusi dalla coorte di studio. Sono stati esclusi, inoltre, anche i pazienti con almeno una prescrizione di aspirina a basse dosi o diagnosi di cancro prima dell'ingresso nella coorte, i soggetti che uscivano dall'anagrafe degli assistibili (per morte o emigrazione dalla Toscana) o avevano una diagnosi di tumore durante i primi 5 anni dall'ingresso nella coorte. Il 5° anno dopo l'entrata nella coorte è stato considerato come l'inizio del periodo a rischio per l'insorgenza di CCR (outcome dello studio).

Ciascun paziente nella coorte di studio è stato seguito fino al verificarsi di uno qualsiasi dei seguenti eventi: CCR, qualsiasi tumore diverso da CCR, morte, uscita dall'anagrafe degli assistibili, fine del periodo di studio (31 dicembre 2018).

I casi incidenti di CCR sono stati identificati attraverso le diagnosi di dimissione ospedaliera in posizione primaria (codici ICD9CM 153.0-154.1, 154.8). La data di diagnosi di CCR è stata considerata la data indice del caso e del rispettivo controllo. Ad ogni caso sono stati appaiati fino a 5 controlli per sesso, età e anno di ingresso della coorte.

La coorte totale di studio corrispondeva a 32.246 pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento con aspirina a basse dosi per la prevenzione cardiovascolare secondaria. Tra

questi pazienti sono stati identificati 293 casi di CCR durante 155.740 anni-persona di follow-up, corrispondenti ad un tasso di incidenza di 1,9 casi per 1.000 anni-persona (IC al 95% 1,7-2,1).

L'esposizione è stata definita in base all'utilizzo di aspirina a basse dosi prima della data indice.

Poiché il CCR ha un lungo periodo di latenza, non è possibile che un'esposizione nell'anno precedente la diagnosi possa aver avuto una relazione causale con l'outcome. Per questo motivo, le erogazioni di aspirina a basse dosi registrate durante l'anno precedente la data indice sono state ignorate. Sono stati definiti "utilizzatori" di aspirina a basse dosi coloro che avevano 2 o più dispensazioni in date separate, mentre i "non-utilizzatori" erano coloro con nessuna o una sola dispensazione. Gli utilizzatori sono stati ulteriormente suddivisi in base alla recenza di utilizzo di aspirina a basse dosi in "utilizzatori recenti" (almeno una dispensazione durante il 2° o 3° anno precedente la data indice) ed utilizzatori passati (nessuna dispensazione durante il 2° o 3° anno precedente la data indice).

Gli utilizzatori recenti, sono stati ulteriormente suddivisi in base a 3 distinte definizioni di esposizione basate sulla continuità, il numero totale di unità posologiche dispensate e la frequenza di utilizzo di aspirina a basse dosi. Nella prima definizione di esposizione, gli utilizzatori recenti sono stati suddivisi in utilizzatori continuativi per <3 anni, per 3-5 anni e per più di 5 anni. L'uso continuativo era definito come l'assenza di interruzioni del trattamento >90 giorni tra la fine della durata di una erogazione e la successiva. In particolare, la durata di una dispensazione corrispondeva a un numero di giorni pari alle unità posologiche erogate. Per quanto riguarda la seconda definizione di esposizione, gli utilizzatori recenti sono stati suddivisi in base ai terzili della distribuzione numero totale di unità posologiche dispensate nella popolazione dei controlli, corrispondente alla somma delle unità posologiche dispensate in ciascuna dispensazione osservata durante il follow-up fino a un anno dalla data indice. Infine, nella terza definizione di esposizione gli utilizzatori recenti sono stati suddivisi in base ai terzili della distribuzione dalla frequenza d'uso osservata nella popolazione dei controlli, dove l'intensità d'uso è stata calcolata come il rapporto tra il numero totale di unità posologiche dispensate e i giorni totali di follow-up di ciascun soggetto.

L'associazione tra utilizzo di aspirina a basse dosi e rischio di CCR, è stata analizzata attraverso un modello di regressione logistica condizionale aggiustato per comorbidità e farmaco-terapie misurate all'entrata nella coorte e considerate a priori come possibili fattori confondenti l'associazione oggetto di studio.

La **Tabella 1** mostra la distribuzione dei 293 casi e i rispettivi 1465 controlli per sesso, classi di età, farmacoterapie concomitanti e comorbidità. Gli uomini (70,6%) e le classi di età tra 60 e 75 anni (circa il 60% del totale) sono risultate essere maggiormente rappresentate nella popolazione di casi e controlli. Il diabete, considerato un fattore di rischio per il CCR, è stato più frequente tra i casi (20,5%) rispetto ai controlli (14,7%) ( $p < 0,05$ ). Le restanti comorbidità, così come le farmacoterapie, hanno mostrato una distribuzione analoga tra casi e controlli. Il 60% dei soggetti circa era affetto da ipertensione, il 18% da ipercolesterolemia, il 13 aveva fatto uso di antidepressivi e quasi il 50% aveva preso farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

**Tabella 1**  
**Caratteristiche di base della popolazione di casi e controlli**

	Controlli N=1.465	Casi N=293	Totale N=1.758	p-value
Femmine, n (%)	430 (29,4)	86 (29,4)	516 (29,4)	1,0
Classi d'età, n (%)				
<40	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
40-45	15 (1,0)	3 (1,0)	18 (1,0)	1,0
45-50	75 (5,1)	15 (5,1)	90 (5,1)	1,0
50-55	145 (9,9)	29 (9,9)	174 (9,9)	1,0
55-60	195 (13,3)	39 (13,3)	234 (13,3)	1,0
60-65	230 (15,7)	46 (15,7)	276 (15,7)	1,0
65-70	370 (25,3)	74 (25,3)	444 (25,3)	1,0
70-75	285 (19,5)	57 (19,5)	342 (19,5)	1,0
75-80	130 (8,9)	26 (8,9)	156 (8,9)	1,0
>80	20 (1,4)	4 (1,4)	24 (1,4)	1,0
Diabete	216 (14,7)	60 (20,5)	276 (15,7)	<0,05
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	43 (2,9)	8 (2,7)	51 (2,9)	0,8
Malattia infiammatoria intestinale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Ipercolesterolemia	268 (18,3)	53 (18,1)	321 (18,3)	0,9
Ipertensione	888 (60,6)	194 (66,2)	1082 (61,5)	0,1
Terapia ormonale sostitutiva	6 (0,4)	1 (0,3)	7 (0,4)	0,9
Antidepressivi	192 (13,1)	38 (13,0)	230 (13,1)	0,9
Immunosoppressori	7 (0,5)	1 (0,3)	8 (0,5)	0,8
FANS	694 (47,4)	136 (46,4)	830 (47,2)	0,8

FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei.

Nella **Tabella 2** sono riportati la distribuzione di casi e controlli e i risultati del modello di regressione logistica condizionale per ciascuna delle categorie nelle tre

definizioni di esposizione. Rispetto ai non utilizzatori, chi aveva interrotto l'aspirina a basse dosi da almeno 3 anni non mostrava alcun effetto rispetto all'insorgenza di CCR. (ex utilizzatori: OR=1,18; IC95%:0,79-1,78). Tra gli utilizzatori recenti, i risultati indicavano l'esistenza di un effetto protettivo pari a circa il 30% soltanto nei pazienti con un numero totale di unità posologiche dispensate  $\geq 2310$  (OR=0,65; IC95%: 0,43-1,00), cumulativamente pari a circa 6 anni e 4 mesi di terapia, e una frequenza di utilizzo superiore a 8 giorni su 10 per più di 5 anni ( $\geq 81\%$  dei giorni di follow-up; OR=0,68; IC95%: 0,45-1,04), sebbene le stime di rischio ottenute fossero al limite della significatività statistica. L'utilizzo continuativo per più di 5 anni, invece, non è apparso avere alcun effetto sull'occorrenza di CCR (OR=0,98; IC95%:0,62-1,54). Ciò è riconducibile alla definizione di uso continuativo utilizzata in questo studio la quale, consentendo delle interruzioni della terapia con aspirina fino a tre mesi, ha incluso tra gli utilizzatori continuativi per più di 5 anni anche pazienti con una frequenza di utilizzo non sufficientemente alta.

**Tabella 2**
**Modello di regressione logistica condizionale aggiustato per comorbidità e farmaco-terapie concomitanti**

	Casi	Controlli	OR	IC95%	
	69	341	Ref,		
	49	209	1,18	0,79	1,78
Uso continuativo	100	463	1,09	0,77	1,54
	38	259	0,74	0,48	1,14
	37	193	0,98	0,62	1,54
	69	341	Ref.		
	49	209	1,15	0,77	1,74
Unità posologiche dispensate	72	293	1,30	0,88	1,89
	58	305	0,98	0,66	1,47
	45	317	0,65	0,43	1,00
	69	341	Ref.		
	49	209	1,18	0,78	1,77
Frequenza d'uso	74	300	1,22	0,84	1,77
	56	291	0,98	0,66	1,45
	45	324	0,68	0,45	1,04

In generale, questi risultati confermano l'importanza dell'aderenza a lungo termine rispetto all'assunzione quotidiana di aspirina a basse dosi nei pazienti in prevenzione

cardiovascolare secondaria. In particolare, oltre a ridurre significativamente il rischio di recidiva di eventi cardiovascolari, i risultati di questo studio suggeriscono che l'aspirina a basse dosi può contemporaneamente permettere di abbassare il rischio di insorgenza del cancro del colon-retto. Pertanto, le evidenze generate da questo studio potranno certamente essere utilizzate come argomento per sensibilizzare medici e pazienti, toscani e non, rispetto al miglioramento dell'aderenza al trattamento con aspirina a basse dosi nella prevenzione cardiovascolare secondaria.

Il maggiore punto di forza di questo studio è rappresentato dall'utilizzo di dati *real-world* provenienti da un campione relativamente ampio di pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria. Ad oggi, diverse popolazioni e disegni di studio sono stati utilizzati per minimizzare l'impatto di possibili fonti di distorsione dell'effetto protettivo osservato negli utilizzatori di aspirina a basse dosi rispetto ai non utilizzatori, tuttavia, non siamo a conoscenza di studi osservazionali pubblicati che abbiano confrontato il rischio di CCR associato a diverse modalità di utilizzo di aspirina a basse dosi in una coorte di soli pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria.

Il limite principale di questo studio è rappresentato dalla possibile misclassificazione dell'esposizione dovuta all'acquisto privato di aspirina a basse dosi, il quale non è tracciato nei flussi di dati amministrativi utilizzati. Tuttavia, ci aspettiamo che l'impatto di questo fenomeno sui risultati ottenuti sia stato minimo per via delle caratteristiche della coorte stessa composta da pazienti soggetti a monitoraggio medico regolare, aventi diritto al rimborso del farmaco da parte dell'SSN. Inoltre, vi sono ragioni di credere che tale misclassificazione dell'esposizione possa essersi distribuita in maniera significativamente differenziale tra esposti e non esposti all'aspirina a basse dosi, per cui è verosimile che l'errore sistematico eventualmente risultante potrebbe avere diluito la reale associazione tra esposizione e l'evento verso il nulla.

### **RISPOSTA ALLA DOMANDA**

Nei pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria, l'effetto protettivo dell'aspirina a basse dosi rispetto al rischio d'insorgenza di cancro del colon-retto appare dipendere dalla durata e dall'aderenza al trattamento. In questo studio, soltanto gli utilizzatori con un numero totale di unità posologiche dispensate superiore a 2.310 e coloro con una frequenza d'uso maggiore di 8 giorni su 10 per più di 5 anni hanno mostrato una riduzione del rischio di cancro del colon-retto (30% circa) rispetto ai non utilizzatori.

## Riferimenti bibliografici

1. AIOM, AIRTUM, PASSI (a cura di), I numeri del cancro in Italia 2018: <https://www.aiom.it>.
2. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. (2012). Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol* 23:1403-1415.
3. Friis S, Riis AH, Erichsen R, Baron JA, Sørensen HT. (2015). Low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer risk: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 163: 347–355.
4. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012 May;13(5):518-27. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70112-2. Epub 2012 Mar 21.
5. Ventura L, Miccinesi G, Barchielli A, Manneschi G, Puliti D, Mantellini P, Orso F and Zappa M. Does low-dose aspirin use for cardiovascular disease prevention reduce colorectal cancer deaths? A comparison of two cohorts in the Florence district, Italy. *Eur J Cancer Prev.* 2016.
6. Cea Soriano L, Soriano-Gabarró M, García Rodríguez LA. The Protective Effect of Low-Dose Aspirin against Colorectal Cancer Is Unlikely Explained by Selection Bias: Results from Three Different Study Designs in Clinical Practice. *PLoS One.* 2016 Jul 18;11(7):e0159179. doi: 10.1371/journal.pone.0159179. eCollection 2016.
7. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jun;3(6):587-94

---

# INTERAZIONI TRA FARMACI IN CARDIOLOGIA

*Elisabetta Volpi, Giuseppa Lo Surdo, Sara Tonazzini, Stefania Alduini, Stefania Biagini - UOC Farmacia ospedaliera, Fondazione toscana Gabriele Monasterio*

*Stefano Maffei - UOC Patologie mediche e chirurgiche del cuore, Fondazione toscana Gabriele Monasterio*

*Monica Baroni - Clinical risk manager, Fondazione toscana Gabriele Monasterio*  
*Giuseppe Roberto, Ippazio Cosimo Antonazzo, Rosa Gini - Osservatorio di epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana*

## DOMANDA

Quanti pazienti hanno presentato interazioni farmaco-farmaco (DDI) alla dimissione da ricovero ospedaliero per patologie cardiovascolari in un ospedale toscano? Che impatto hanno avuto le DDI sulla salute di questi pazienti?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

Le interazioni farmacologiche (DDI) rappresentano una speciale categoria di reazioni avverse ai farmaci e sono definite come l'influenza farmacocinetica o farmacodinamica di un farmaco sull'effetto degli altri farmaci. Questa interazione indesiderata può portare alla riduzione dell'efficacia della terapia o indurre tossicità [1].

In letteratura è riportato che complessivamente circa l'1% dei pazienti manifesta una reazione avversa ai farmaci dovuta ad una interazione farmacologica durante un ricovero ospedaliero e il 17% di tutte le ADR nei pazienti ospedalizzati possono essere attribuite a DDI [2].

Molti studi hanno inoltre mostrato che circa il 60% dei pazienti presenta almeno una DDI nelle prescrizioni farmacologiche alla dimissione da ricovero ospedaliero [3-4].

Tali interazioni si presentano più frequentemente in pazienti che hanno avuto un ricovero ospedaliero con comorbidità, frequenti modifiche della terapia farmacologica e terapie farmacologiche croniche concomitanti, che prendono il nome di *polypharmacy* [5].

La *polypharmacy* è definita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità come "la somministrazione contemporanea di più farmaci o la somministrazione di un numero eccessivo di farmaci" ed è una condizione frequentemente rilevata in ambito ospedaliero ed in particolare nel paziente anziano.

In occasione di un ricovero ospedaliero la valutazione di potenziali DDI dovrebbe essere uno step necessario alla luce del fatto che frequentemente vengono impostati regimi terapeutici più complessi e possono essere modificate dose o principi attivi.

Nel complesso, le DDI sono di particolare importanza sia per i pazienti che per i clinici in quanto possono causare conseguenze che vanno dagli effetti indesiderati,

alla riduzione di efficacia di uno dei due farmaci o la comparsa di patologie farmacocorrelate, come anche alla morte del paziente [6].

Infine è stato osservato che molte di queste interazioni risultano evitabili [7], tuttavia la loro prevenzione rimane complessa poiché il numero di farmaci potenzialmente in grado di interagire è elevato e gli strumenti che consentono di identificarli sembrano difficili da integrare nella pratica clinica [8-9].

Considerando infatti che i dati sulle segnalazioni di farmacovigilanza in relazione ad eventuali DDI sono di solito scarsi e i sistemi computerizzati finalizzati ad allertare il medico prescrittore in caso di eventuale interazione farmacologica sono di solito scarsamente diffusi, specialmente a livello ospedaliero, il presente studio si è posto l'obiettivo di andare ad effettuare una revisione sistematica della terapia farmacologica condotta dal farmacista per valutare l'impatto della problematica delle interazioni in una popolazione di pazienti adulti con patologie cardiovascolari.

Lo scopo della presente analisi è stato quindi quello di stimare il numero di pazienti esposti a DDI potenzialmente rilevanti ed elencare le DDI più frequenti nelle prescrizioni alla dimissione da ricovero ospedaliero in una popolazione di pazienti con patologie cardiovascolari. E' stata inoltre descritta la rilevanza clinica dell'interazione ed è stato osservato in maniera retrospettiva se in un periodo successivo alla dimissione di 3 mesi si sia verificato negli stessi pazienti un evento avverso correlabile con l'interazione rilevata.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

Sono stati inclusi nella presente analisi tutti i pazienti adulti dimessi dal reparto di Patologie Mediche e Chirurgiche del Cuore dell'Ospedale del Cuore, sede della Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, nel periodo compreso tra Dicembre 2017 e Dicembre 2018, che presentavano nella terapia alla dimissione almeno 2 farmaci. In questo studio sono stati inclusi 2.715 pazienti e sono state analizzate 16.283 prescrizioni di farmaci alla dimissione, con una media di 6 farmaci per paziente (Tabella 1).

Qualora un paziente sia stato ricoverato durante il periodo di studio in ospedale più di una volta, il paziente ha contribuito allo studio più volte.

Ovviamente, ogni DDI può avere una diversa rilevanza clinica e non sono tutte ugualmente pericolose o dannose per la salute, quindi nel presente studio sono state classificate su una scala di gravità potenziale crescente di quattro punti che vanno dal danno potenziale minore a quello maggiore. Per questo studio abbiamo focalizzato la nostra attenzione sull'estremo superiore, vale a dire sulle interazioni classificate come "moderate" o "gravi".

In particolare le interazioni "moderate" si rilevano qualora i farmaci possano essere combinati, tenendo presente che il farmaco A può modificare l'efficacia del farmaco

B e tale influenza può essere controllata mediante l'aggiustamento della dose per singola somministrazione e/o degli orari previsti per l'assunzione dei farmaci stessi (i.e. concentrazione plasmatica dei farmaci). Diversamente, le interazioni definite "gravi" sono rappresentate da combinazioni di farmaci che di solito dovrebbero essere evitate, in quanto possono portare a gravi conseguenze per il paziente, come gravi effetti avversi o mancanza di effetti terapeutici.

Le potenziali DDI sono state identificate da un sistema computerizzato, utilizzando il database di interazione online sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri [10].

Nella **Tabella 1** è possibile osservare che tra i 2.715 pazienti inclusi nello studio, 624 (23%) sono stati esposti ad almeno una potenziale DDI. Tra questi ultimi, 362 pazienti sono stati dimessi con una interazione (58%), 143 pazienti con due interazioni (22,9%), 59 pazienti con tre interazioni (9,5%) e 60 sono stati esposti a quattro o più DDI (9,6%). In totale le interazioni registrate sono state 1.108. Tra queste 834 DDI (75,3%) sono state classificate come *moderate* e 274 (24,7%) come *gravi*. Tra i pazienti esposti ad almeno una DDI, il numero medio di DDI per paziente era 1,8 (range di interazioni rilevate 1-11).

**Tabella 1**  
**Pazienti osservati e interazioni farmacologiche (DDI)**

Pazienti (n)	2715
Pazienti con DDI (n, %)	624 (23%)
Età (media)	70,6
N. di farmaci prescritti alla dimissione (n, media)	16283 (6)
Pazienti con 1 DDI (n, %)	362 (13,3%)
Pazienti con 2 DDI (n, %)	143 (5,3%)
Pazienti con 3 DDI (n, %)	59 (2,2%)
Pazienti con più di 3 DDI (n, %)	60 (2,2%)
<b>DDI</b>	
Totale DDI (n)	1108
DDI Moderate (n, %)	834 (75,3%)
DDI Gravi (n, %)	274 (24,7%)
N. di DDI per paziente	1,8

Osservando la **Tabella 2** è possibile notare che nel sottogruppo di pazienti che presentavano almeno una interazione, all'aumentare del numero di farmaci prescritti

alla dimissione aumenta il numero di DDI rilevate e che oltre la metà dei pazienti osservati presenta un numero di farmaci superiore a 8.

**Tabella 2****Correlazione tra numero di farmaci prescritti alla dimissione e numero di DDI**

n. di farmaci alla dimissione	Età media	n. di pazienti (%) (n=624)	n. di DDI (%) (n=1108)	n. medio di DDI per paziente
≤4	63,1	20 (3,2%)	21 (1,9%)	1,0
5-7	67,2	161 (25,8%)	229 (20,7%)	1,4
8-10	72,3	238 (38,1%)	402 (36,3%)	1,7
>10	72,1	205 (32,8%)	456 (41,1%)	2,2

Nelle **Tabelle 3 e 4** sono elencate le interazioni farmacologiche *severe e moderate* più frequentemente osservate nella popolazione di studio e sono riportati i possibili effetti avversi che tali DDI possono causare.

**Tabella 3****Descrizione DDI severe più frequenti**

Farmaco 1	Farmaco 2	n. di DDI (%) (n=274)	Possibile effetto
Furosemide	Paroxetina	47 (17,1%)	Severa iponatriemia; Aumentato rischio di cardiotoxicità (prolungamento intervallo QT e arresto cardiaco).
Furosemide	Sertralina	37 (13,5%)	Severa iponatriemia; Aumentato rischio di cardiotoxicità (prolungamento intervallo QT e arresto cardiaco).
Omeprazolo	Clopidogrel	21 (7,7%)	Riduzione dell'attività antiaggregante piastrinica del Clopidogrel dovuta all'inibizione della sua attivazione metabolica mediata dal PPI (inibitore pompa protonica).
Furosemide	Citalopram	20 (7,3%)	Severa iponatriemia; Aumentato rischio di cardiotoxicità (prolungamento intervallo QT e arresto cardiaco).
Ibuprofene	Acido acetilsalicilico (ASA)	17 (6,2%)	Antagonismo dell'effetto antiaggregante piastrinico dell'ASA (basso dosaggio); Effetto irritante additivo a carico del tratto gastrointestinale.

Dei 624 pazienti con almeno una DDI, erano disponibili dati di follow-up per 593 (95,0%) tramite i flussi informativi disponibili presso l'Agenzia regionale di sanità della Toscana. Tra questi 144 pazienti (24,3%) hanno avuto almeno un evento clinico avverso entro 3 mesi dalla dimissione. Sono stati registrati un totale di 212 eventi

(ricoveri = 179; accessi in pronto soccorso = 33). Per circa il 12% di questi eventi, la causa del ricovero o dell'accesso al pronto soccorso è stata ritenuta potenzialmente associata a una DDI.

**Tabella 4**  
**Descrizione DDI moderate più frequenti**

Farmaco 1	Farmaco 2	n. di DDI (%) (n=834)	Possibile effetto
Warfarin	ASA	85 (10,2%)	Aumento del rischio di carenza di Fattore II ed emorragia associata al warfarin
Spironolattone	Ramipril	45 (5,4%)	Iperkaliemia; Aumento del rischio di insufficienza renale indotto dall'ACE inibitore
Warfarin	Amiodarone	40 (4,8%)	Aumento della concentrazione ematica di warfarin con alto rischio emorragico
Paroxetina	ASA	30 (3,6%)	Aumento del rischio di eventi emorragici
Simvastatina	Warfarin	30 (3,6%)	Aumento dell'effetto anticoagulante del warfarin

## RISPOSTA ALLA DOMANDA

Oltre il 20% dei nostri pazienti è stato dimesso con almeno un'interazione (moderata o grave) e all'interno di questo gruppo, i pazienti sono stati esposti a quasi 2 interazioni (in media 1,8 DDI per paziente).

Il numero medio di DDI per paziente aumenta con l'aumentare del numero di farmaci prescritti alla dimissione e una parte considerevole dei pazienti osservati nel breve follow-up ha avuto un evento avverso che potrebbe essere stato dovuto a DDI.

Analizzando il dettaglio dei farmaci coinvolti nelle DDI, abbiamo osservato che l'interazione grave più frequente è stata la combinazione di alcuni farmaci antidepressivi con un farmaco diuretico (SSRI con Furosemide) una interazione associata ad un aumentato rischio di cardiotossicità, che pertanto costituisce un rischio su cui porre particolare attenzione in una popolazione di pazienti con patologie cardiovascolari.

## Riferimenti bibliografici

1. Moura C, Acurcio F, Belo N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2009; 12: 266-72.
2. Krahenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krahenbuhl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf* 2007; 30: 379-407.
3. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 773-8.

4. Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Boger RH. Drug–drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 504–13.
5. Zwart-van-Rijkom JEF, Uijtendaal EV, Ten Berg MJ, Van Solinge WW, Egberts ACG. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 187-193.
6. Juurlink, D., Mamdani, M., Kopp, A., Laupacis, A. and Redelmeier, D. (2003) Drug–drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 289: 1652–1658.
7. Seymour, R. M., and Routledge, P. A. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 12, 485–494. doi: 10.2165/00002512-199812060-00006
8. Payne, T. H., Hines, L. E., Chan, R. C., Hartman, S., Kapusnik-Uner, J., Russ, A. L., et al.. Recommendations to improve the usability of drug-drug interaction clinical decision support alerts. *J. Am. Med. Inform. Assoc. JAMIA* 22, 1243–1250. doi: 10.1093/jamia/ocv011
9. Zheng, W. Y., Richardson, L. C., Li, L., Day, R. O., Westbrook, J. I., and Baysari, M. T. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 74, 15–27. doi: 10.1007/s00228-017-2357-5.
10. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I, Monesi L, Cucchiani R, Bortolotti A, Fortino I, Merlino L, Walter Locatelli G, Giuliani G. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(4): 377–386.

---

# I TRATTATI CON PCSK9I IN TOSCANA

*Tiziana Sampietro, Francesco Sbrana, Federico Bigazzi, Elisabetta Volpi, Stefania Biagini, Giuseppa Lo Surdo, Beatrice Dal Pino - Fondazione Toscana Gabriele Monasterio  
Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Ippazio Cosimo Antonazzo - ARS Toscana  
Carlo Piccinni, Aldo P. Maggioni, Antonella Pedrini, Silvia Calabria, Giulia Ronconi, Letizia Dondi, Nello Martini - Fondazione ReS (Ricerca e salute) in collaborazione con CINECA*

## DOMANDA

Chi sono, e quanti sono, i pazienti trattati con farmaci PCSK9i nei primi 18 mesi di disponibilità di questi farmaci? 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 [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° Rapporto 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 [2] e ODYSSEY OUTCOMES [3] 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 dall'SSN, in accordo a determinati criteri di eleggibilità e stabiliscono che la loro prescrizione a carico dell'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 dall'AIFA per questi farmaci prevedono le seguenti categorie di pazienti:

- pazienti di età  $\geq 12$  e  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (solo evolocumab);
- pazienti adulti in prevenzione primaria di età  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C  $\geq 130$  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  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C  $\geq 100$  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 difformità 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). Dopo una prima analisi presentata all'interno del Rapporto sui farmaci in Toscana del 2018 e recentemente pubblicata [4], che ha riguardato il periodo luglio 2017 – giugno 2018, il presente studio si è posto l'obiettivo di continuare il monitoraggio dell'impiego di questi farmaci analizzando i primi 18 mesi dalla loro disponibilità (luglio 2017 – dicembre 2018). Pur nella consapevolezza che il periodo trascorso dalla disponibilità dei PCSK9i sia ancora 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.

Nella continuazione del monitoraggio, pertanto, vengono descritte le caratteristiche sociodemografiche e cliniche dei soggetti che hanno ricevuto PCSK9i nel periodo luglio 2017 – giugno 2018, con particolare attenzione alla differenziazione tra l'impiego in prevenzione primaria e secondaria.

Lo studio, inoltre, presenta le modalità di impiego di PCSK9i in questi primi 18 mesi della loro disponibilità.

Infine si rammenta che è in corso lo studio CERTI (Costo efficacia Regione Toscana inibitori PCSK9), volto a valutare anche l'efficacia clinica di questi farmaci in regione Toscana.

### **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

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

Complessivamente, nella Regione Toscana, fino al dicembre 2018 la terapia con PCSK9i ha interessato 409 soggetti: 253 (61,9 %) trattati con evolocumab e 156 (38,1%) con alirocumab. Rispetto al monitoraggio dei primi 12 mesi presentato nel precedente Rapporto, analizzando i primi 18 mesi, si sono aggiunti 140 soggetti in trattamento con questi farmaci.

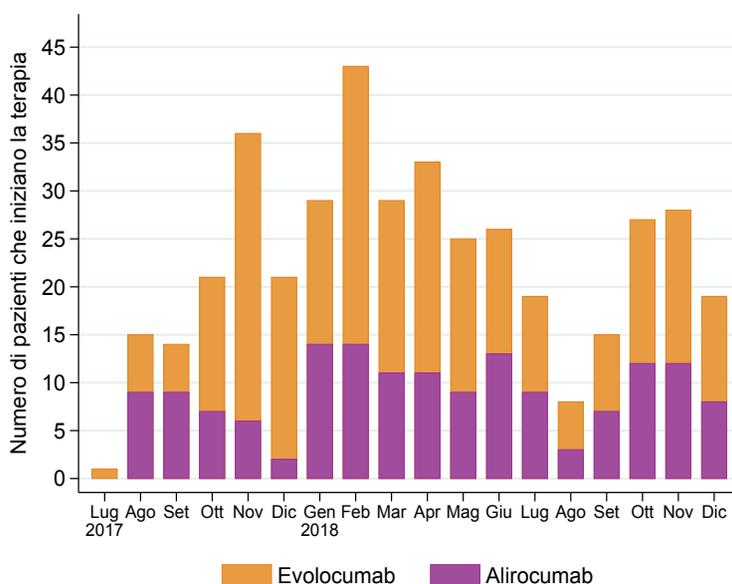
Come già riscontrato nel primo monitoraggio, anche dopo 18 mesi di disponibilità di questi farmaci, il numero dei pazienti posto in trattamento con PCSK9i, se confrontato con le stime dei pazienti ad elevato rischio CV, che dovrebbero rappresentare circa lo 0,6% della popolazione italiana [5], risulta inferiore all'atteso. 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, con un calo marcato nel mese di agosto, considerato fisiologico nelle analisi dei trend prescrittivi. 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 (AMG145-20110271, AMG145-20120138, AMG145-20120332 e AMG145-20140316), con conseguente inizio della prescrizione a carico SSN di quei pazienti eleggibili al trattamento secondo le limitazioni stabilite dall'AIFA.

Il sesso maschile rappresentava il 71,4% della coorte di trattati con PCSK9i, con un'età media di 60 anni. Il maggior numero di trattati si concentra tra i 51-60 anni e i 61-70 anni; due soli soggetti presentano 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 (294 soggetti), e quelli in prevenzione primaria (115 soggetti).

**Figura 1**  
**Trend temporale dell'inizio della terapia con PCSK9i (evolocumab e alirocumab) nella Regione Toscana dal luglio 2017 al dicembre 2018**



Analizzando separatamente i pazienti in prevenzione primaria e quelli in prevenzione secondaria, si nota che il rapporto M:F è più elevato nei pazienti in prevenzione secondaria, così come l'età media (**Tabella 1**).

Osservando l'azienda sanitaria in cui è avvenuta la prima dispensazione di PCSK9i, si evince che più della metà dei pazienti (40,8%) 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 dicembre 2018**

			Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	
N			115	294	
Socio-demografiche	F		49 (42,6)	68 (23,1)	
	Età media		54,5	62,4	
	Classe d'età	19-40		16 (13,9)	2 (0,7)
		41-50		25 (21,7)	31 (10,5)
		51-60		37 (32,2)	87 (29,6)
		61-70		25 (21,7)	106 (36,1)
		71-80		12 (10,4)	66 (22,4)
		81+			2 (0,7)
	Istruzione	Sconosciuto		62 (53,9)	25 (8,5)
		Basso		16 (13,9)	70 (23,8)
		Medio		22 (19,1)	114 (38,8)
Alto			15 (13,0)	85 (28,9)	
Luogo dispensazione	Centro		38 (33,0)	89 (30,3)	
	Nord-ovest		43 (37,4)	124 (42,2)	
	Sud-est		31 (27,0)	66 (22,4)	
	AOU Siena		3 (2,6)	6 (2,0)	
	Altro			9 (3,1)	
Primo iPCSK9	Alirocumab		50 (43,5)	106 (36,1)	
	Evolocumab		65 (56,5)	188 (63,9)	
Anno di inizio terapia	2017	2017	23 (20,0)	85 (28,9)	
	2018	2018	92 (80,0)	209 (71,1)	

**Le motivazioni cliniche alla base della scelta di tale terapia**

Analizzando i dati amministrativi, il 71,9% dei pazienti trattati con PCSK9i risultava in prevenzione secondaria e tra essi l'evento CV è avvenuto in media 4,7 anni prima di ricevere il trattamento con PCSK9i e per la maggior parte dei pazienti (71,1% dei pazienti in prevenzione secondaria) sono stati individuati 3 o più eventi CV di interesse in tutto il periodo analizzato.

L'analisi delle condizioni cliniche alla base dell'elevato rischio CV ha mostrato che il 40,5% dei pazienti in prevenzione secondaria e il 61,7% di quelli in prevenzione primaria era affetto da ipercolesterolemia familiare (identificata solo dal registro delle esenzioni con possibile sottostima del dato), mentre il 24,8% dei pazienti in

**Tabella 2****La prescrizione dei PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a dicembre 2018**

			Alirocumab	Evolocumab
N			156	253
	F		43 (27,6)	74 (29,2)
	Età media		59,5	60,6
Socio Demografiche	Classe d'età	19-40	6 (3,8)	12 (4,7)
		41-50	26 (16,7)	30 (11,9)
		51-60	49 (31,4)	75 (29,6)
		61-70	48 (30,8)	83 (32,8)
		71-80	27 (17,3)	51 (20,2)
		81+		2 (0,8)
		Sconosciuto	39 (25,0)	48 (19,0)
	Istruzione	Basso	31 (19,9)	55 (21,7)
		Medio	49 (31,4)	87 (34,4)
		Alto	37 (23,7)	63 (24,9)
Luogo dispensazione	Centro	61 (39,1)	66 (26,1)	
	Nord-Ovest	53 (34,0)	114 (45,1)	
	Sud-Est	31 (19,9)	66 (26,1)	
	AOU Siena	7 (4,5)	2 (0,8)	
	Altro	4 (2,6)	5 (2,0)	
In prevenzione secondaria	No	50 (32,1)	65 (25,7)	
	Sì	106 (67,9)	188 (74,3)	
Anno di inizio terapia	2017	2017	33 (21,2)	75 (29,6)
	2018	2018	123 (78,8)	178 (70,4)

prevenzione secondaria e il 19,1% di quelli in prevenzione primaria era affetto da diabete mellito (diagnosi identificata tramite diagnosi da ricovero o esenzione, oppure tramite trattamento farmacologico) (**Tabella 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 dai dati amministrativi non è possibile ottenere informazioni sull'intolleranza alla terapia ipolipemizzante e sul mancato raggiungimento del target di C-LDL. Tuttavia queste informazioni sono desumibili da studi specifici condotti su un gruppo di pazienti trattati all'interno di uno specifico centro delle Toscana [6]. Inoltre, le informazioni contenute nei database amministrativi riguardano tutte le prestazioni e

Tabella 3

**Caratteristiche cliniche e terapeutiche (6 mesi precedenti il PCSK9i) dei pazienti trattati con PCSK9i nella Regione Toscana da luglio 2017 a dicembre 2018**

		Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	
N		115	294	
Primo iPCSK9	Alirocumab	50 (43,5)	106 (36,1)	
	Evolocumab	65 (56,5)	188 (63,9)	
Comorbidità	Ipercolesterolemia familiare	71 (61,7)	119 (40,5)	
	Diabete	22 (19,1)	73 (24,8)	
	Insufficienza renale cronica	1 (0,9)	20 (6,8)	
	Epatite cronica	2 (1,7)	10 (3,4)	
	Pancreatite	1 (0,9)	1 (0,3)	
	Almeno una delle precedenti	84 (73,0)	177 (60,2)	
Anni dall'ultimo evento CV	Media	-	4,7	
	Categoria	0	-	59 (20,1)
		1	-	40 (13,6)
		2	-	34 (11,6)
		3+	-	161 (54,8)
Nessun evento	115 (100,0)			
Eventi CV	Numero medio	-	5,6	
	Numero di eventi	0	115 (100,0)	
		1	-	32 (10,9)
		2	-	53 (18,0)
		3+	-	209 (71,1)
	Tipo di eventi	SCA	-	145 (49,3)
		Angina/ischemie croniche	-	245 (83,3)
		Ictus/TIA	-	64 (21,8)
PCI/CABG		-	130 (44,2)	
Arteriopatia obliterante periferica	-	164 (55,8)		
Uso antilipemizzanti nei 180 gg precedenti	Nessuna terapia	41 (35,7)	50 (17,0)	
	Monoterapia sequestranti acidi biliari		1 (0,3)	
	Monoterapia omega 3	4 (3,5)	9 (3,1)	
	Monoterapia fibrati	1 (0,9)	4 (1,4)	
	Monoterapia statine bassa potenza	11 (9,6)	17 (5,8)	
	Combinazione, non intenso	2 (1,7)	6 (2,0)	
	Uso intenso, statine HI senza ezetimibe	9 (7,8)	16 (5,4)	
	Uso intenso, ezetimibe in combinazione con statine MLI	17 (14,8)	55 (18,7)	
	Uso intenso, ezetimibe in combinazione con statine HI	15 (13,0)	69 (23,5)	
	Uso intenso, ezetimibe in monoterapia	15 (13,0)	67 (22,8)	
	Persistenza a una terapia non intensa	10 (8,7)	22 (7,5)	
Persistenza a una terapia intensa	34 (29,6)	162 (55,1)		

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.

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 tra i trattati con PCSK9i il 35,7% dei pazienti in prevenzione primaria e il 17,0% di quelli in prevenzione secondaria non presentava nessuna erogazione di ipolipemizzanti a carico dell'SSN nei 6 mesi antecedenti la prescrizione di PCSK9i. 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 dell'SSN e vi potrebbero rientrare anche i pazienti che assumevano i PCSK9i all'interno dei trial prima di ricevere la prescrizione a carico SSN.

Il 64,3% dei pazienti assumeva ezetimibe da solo o in associazione alla terapia con statine ed 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 di statine e, pertanto, impossibilitati a intraprendere una terapia con statine ad alta potenza o ezetimibe (**Tabella 3**).

### **Le modalità di impiego dei PCSK9i**

Il pattern prescrittivo dei PCSK9i è stato analizzato nei primi 6 mesi di trattamento per 402 su 409 nuovi utilizzatori di questi farmaci, poiché 7 soggetti sono stati persi durante il follow-up. Oltre l'80% dei pazienti era aderente alla terapia (cioè con un PDC  $\geq$  75%), con risultati simili per evolocumab e alirocumab. Per quanto riguarda la persistenza, il 71% degli utilizzatori di PCSK9i è risultato persistente durante l'intero follow-up. Il trattamento è stato interrotto immediatamente dopo la prima prescrizione dal 4,4% dei soggetti che avevano iniziato la terapia con evolocumab e dal 3,3% di quelli che avevano iniziato la terapia con alirocumab. Inoltre, in percentuali più elevate è stata riscontrata una discontinuità delle prescrizioni considerando i dosaggi standard, probabilmente giustificabile con l'impostazione di terapie con dosaggi personalizzati [7]. Infine, l'analisi ha rilevato che oltre il 98% dei pazienti in terapia con PCSK9 non assumeva altre terapie ipolipemizzanti in associazione a questi farmaci (**Tabella 4**).

**Tabella 4****Le modalità di impiego dei PCSK9i nei pazienti trattati nella Regione Toscana da luglio 2017 a dicembre 2018**

		Evolocumab	Alirocumab	
N		251	151	
Uso inibitori PCSK9	Discontinuità subito dopo il primo record	11 (4,4)	5 (3,3)	
		Almeno due prescrizioni con discontinuità	46 (18,3)	26 (17,2)
	Continuità d'uso	Più di una prescrizione, in continuità, ma discontinuità prima di Giugno 2018	14 (5,6)	12 (7,9)
		Nessuna discontinuità prima di Giugno 2018	180 (71,7)	108 (71,5)
	Aderenza (PDC)	100+	77 (30,7)	56 (37,1)
		75-99	128 (51,0)	68 (45,0)
		<75	46 (18,3)	27 (17,9)
	Switch	2 (0,8)	0 (0,0)	
	Altri ipolipemizzanti concomitanti al PCSK9i	Nessuna terapia	247 (98,4)	149 (98,7)
		Monoterapia statine bassa potenza		1 (0,7)
Uso intenso, statine HI senza ezetimibe		1 (0,4)		
Uso intenso, ezetimibe in combinazione con statine MLI		1 (0,4)	1 (0,7)	
Uso intenso, ezetimibe in monoterapia		2 (0,8)		

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, grazie anche allo studio CERTI che attualmente vede arruolati 123 dei soggetti in trattamento con PCSK9i, 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, nell'ottica di della sostenibilità economica dell'SSN.

## RISPOSTA

Durante i primi 18 mesi di disponibilità di questi farmaci il numero di pazienti in trattamento è risultato contenuto e nel periodo analizzato per la prima volta in questo rapporto (ultimi mesi del 2018) l'aggiunta di nuovi pazienti al trattamento non ha subito accelerazioni né decelerazioni rispetto al periodo precedente. Il 35,7% dei pazienti in prevenzione primaria e il 17,0% di quelli in prevenzione secondaria non presentava nessuna erogazione di ipolipemizzanti a carico dell'SSN nei 6 mesi antecedenti la prescrizione di PCSK9i. Nei primi 6 mesi di terapia oltre l'80% dei pazienti è risultato aderente, sia con evolocumab che con alirocumab. Il 71% degli utilizzatori di PCSK9i è risultato persistente durante l'intero follow-up. Il trattamento è stato interrotto immediatamente dopo la prima prescrizione dal 4,4% dei soggetti che avevano iniziato la terapia con evolocumab e dal 3,3% di quelli che avevo iniziato la terapia con alirocumab. Oltre il 98% dei pazienti in terapia con PCSK9i non assumeva altre terapie ipolipemizzanti in associazione a questi farmaci.

### Riferimenti bibliografici

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31. pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. [Epub ahead of print]
2. 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.
3. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 7.
4. C Piccinni, IC Antonazzo, AP Maggioni, A Pedrini, S Calabria, G Ronconi, L Dondi, N Martini, G Roberto, T Sampietro, F Sbrana, B Dal Pino, F Bigazzi, G Lo Surdo, E Volpi, S Biagini, R Gini. PCSK9 inhibitors' new users: analysis of prescription patterns and patients' characteristics from an Italian real-world study" *Clinical Drug Investigation 2019* [Epub ahead of print]
5. 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.
6. Sbrana F, Dal Pino B, Bigazzi F, Ripoli A, Volpi E, Fogliaro MP, Lo Surdo G, Pianelli M, Luciani R, Biagini S, Sampietro T. A large Italian cohort on PCSK9-inhibitors. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; DOI: 10.1177/2047487319888059 [Epub ahead of print]
7. 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

Nei pazienti con diabete tipo 2 da quattro diverse regioni italiane, l'aggiunta di una gliptina alla monoterapia con metformina può ritardare la successiva intensificazione del trattamento se comparata all'aggiunta di una sulfonilurea?

## SEZIONE 4

# FARMACI ANTIDIABETICI



---

## 4. FARMACI ANTIDIABETICI

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

*Francesco Barone Adesi, Corrado Magnani - Dipartimento di medicina traslazionale, Università del Piemonte orientale*

*Valentina Ientile, Gianluca Trifirò - Dipartimento di scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università degli Studi di Messina*

*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*

*Carmen Ferrajolo - Dipartimento di medicina sperimentale, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli" e Centro regionale di farmacovigilanza, Regione Campania*

*Elisabetta Poluzzi - Unità di farmacologia, Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Università di Bologna*

*Fabio Baccetti - Unità operativa di diabetologia Massa-Carrara, ASL Toscana Nord-ovest*

### DOMANDA

Nei pazienti con diabete tipo 2 da quattro diverse regioni italiane, l'aggiunta di una gliptina alla monoterapia con metformina può ritardare la successiva intensificazione del trattamento se comparata all'aggiunta di una sulfonilurea?

### 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- e macrovascolare.

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 non insulinico, 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 entro i 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. Pertanto, la durata dell'efficacia ipoglicemizzante, dall'inglese *durability*, può rappresentare un parametro fondamentale al momento della scelta del farmaco da aggiungere alla MET [2].

Attualmente, le sulfaniluree e gli inibitori dell'enzima dypeptidyl-peptidase 4 (iDPP4) rappresentano gli ipoglicemizzanti non insulinici di seconda linea più comunemente utilizzati. Questi ultimi, comunemente chiamati "gliptine", in particolare, appartengono ad una delle classi farmacologiche più recentemente introdotte in terapia: gli incretino-mimetici. Sulla base dei risultati di alcuni studi preclinici che hanno suggerito un possibile effetto favorevole degli iDPP4 sulle cellule beta pancreatiche, era stata ipotizzata la possibilità che questi farmaci potessero essere in grado di rallentare il decorso della malattia stessa e fornire un vantaggio in termini di *durability* dell'effetto 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].

Nel precedente rapporto sull'uso dei farmaci in Toscana [7], attraverso l'analisi dei dati amministrativi regionali toscani, era stata osservata l'assenza di una differenza in termini di tempo all'intensificazione del trattamento, utilizzato come proxy della *durability* dell'efficacia ipoglicemizzante, nei pazienti in monoterapia con metformina che avevano ricevuto l'aggiunta di una gliptina (iDPP4) rispetto a chi aveva ricevuto una sulfonilurea. Tuttavia, replicare lo studio in un campione della popolazione italiana maggiormente ampio e proveniente da aree geografiche diverse risultava essere di fondamentale importanza per rendere i risultati dallo studio più precisi e maggiormente generalizzabili rispetto all'intera popolazione italiana.

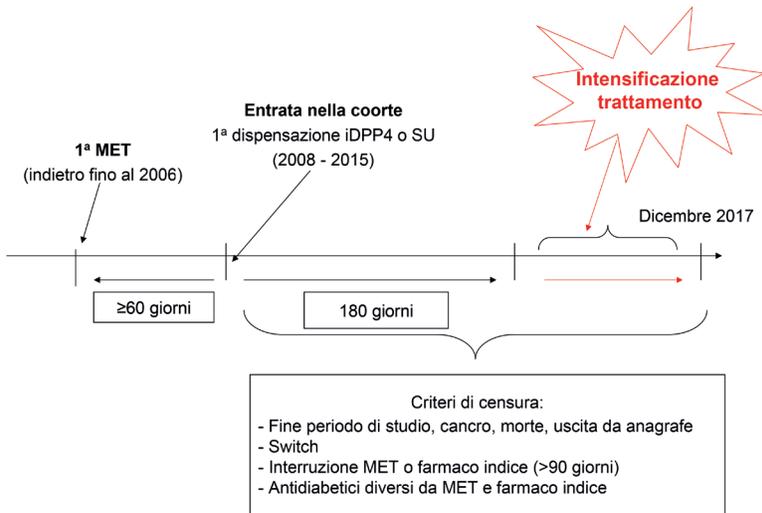
## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato eseguito uno studio *multi-database*, retrospettivo di coorte per confrontare il tempo all'intensificazione del trattamento, proxy di *durability*, nei pazienti con DMT2 che iniziavano una duplice terapia con MET + iDPP4 rispetto a MET + SU [8].

Per questo studio sono state utilizzate le banche dati dei flussi di dati amministrativi delle Regioni Toscana, Piemonte, Umbria e dell'ASL di Caserta. In queste banche dati sono registrate tutte le prestazioni sanitarie rimborsate dal Servizio sanitario nazionale a favore dei soggetti assistibili.

Sono stati selezionati tutti i pazienti che tra il 2008 e il 2015 hanno ricevuto un iDPP4 o una SU come primo farmaco antidiabetico aggiunto alla monoterapia con metformina già in corso (**Figura 1**). La prima dispensazione del farmaco indice, vale a dire iDPP4 o SU,

**Figura 1**  
**Disegno di studio**



corrispondeva alla data di entrata nella coorte. A questa data i pazienti dovevano necessariamente avere:  $\geq 18$  anni d'età,  $\geq 1$  anno di osservazione precedente l'entrata nella coorte, almeno una dispensazione di MET registrata  $\geq 60$  giorni prima dell'aggiunta di iDPP4 o SU, essere persistenti a MET (nessuna interruzione  $\geq 90$  giorni tra la fine della durata di una dispensazione e la successiva) e non avere dispensazioni di farmaci antidiabetici diversi da MET durante almeno un anno precedente l'entrata nella coorte.

Sono stati così identificati un totale di 14.934 pazienti, di cui 6.261 in trattamento con MET+iDPP4 e 8.673 in trattamento con MET+SU. Circa il 44% della coorte non appaiata proveniva dalla Toscana, il 33% circa dal Piemonte (**Tabella 1**).

**Tabella 1**  
**Distribuzione della coorte di studio per esposizione a iDPP4 o SU e area geografica di appartenenza**

	MET+iDPP4 (6261)	MET+SU (8673)	Total (14934)
	N (%)	N (%)	N (%)
TOSCANA	2434 (38,9)	4159 (47,9)	6593 (44,1)
PIEMONTE	1993 (31,8)	2895 (33,4)	4888 (32,7)
UMBRIA	1007 (16,1)	696 (8,0)	1703 (11,4)
CASERTA	827 (13,2)	923 (10,6)	1750 (11,7)

MET= metformina; iDPP4= inibitori dell'enzima dypeptidyl-peptidase 4; SU=sulfaniluree

**Tabella 2**
**Caratteristiche di base dei pazienti nei due gruppi di trattamento prima e dopo appaiamento per sesso, età, anno di entrata nella coorte e area geografica**

	Pre-appaiamento		Post-appaiamento	
	MET+DPP4i (6261) N (%)	MET+SU (8673) N (%)	MET+DPP4i (5300) N (%)	MET+SU (5300) N (%)
Donne	2609 (41,7)	4110 (47,4)	2268 (42,8)	2268 (42,8)
<b>Classi d'età</b>				
18-44	275 (4,4)	297 (3,4)	204 (3,8)	204 (3,8)
45-54	1080 (17,2)	1013 (11,7)	775 (14,62)	775 (14,6)
55-64	2103 (33,6)	2259 (26,1)	1712 (32,3)	1712 (32,3)
65-74	1930 (30,8)	2921 (33,7)	1773 (33,4)	1773 (33,4)
75-84	774 (12,4)	1831 (21,1)	748 (14,1)	748 (14,1)
85+	99 (1,6)	352 (4,1)	88 (1,7)	88 (1,7)
<b>Anno di entrata nella coorte</b>				
2008	82 (1,3)	755 (8,7)	81 (1,5)	81 (1,5)
2009	187 (3,0)	767 (8,8)	186 (3,5)	186 (3,5)
2010	338 (5,4)	802 (9,3)	338 (6,4)	338 (6,4)
2011	706 (11,3)	738 (8,5)	559 (10,6)	559 (10,6)
2012	933 (14,9)	804 (9,3)	695 (13,1)	695 (13,1)
2013	1715 (27,4)	1883 (21,7)	1416 (26,7)	1416 (26,7)
2014	1282 (20,5)	1974 (22,8)	1222 (23,1)	1222 (23,1)
2015	1018 (16,3)	950 (10,9)	803 (15,1)	803 (15,1)
<b>Durata monoterapia con MET*</b>				
0	283 (4,5)	410 (4,7)	188 (3,6)	252 (4,8)
1	1012 (16,2)	1309 (15,1)	768 (14,5)	815 (15,4)
2	902 (14,4)	1342 (15,5)	746 (14,1)	826 (15,9)
3	1388 (22,2)	1791 (20,7)	1218 (23,0)	1156 (21,8)
4+	2676 (42,7)	3821 (44,1)	2380 (44,9)	2251 (42,5)
<b>Comorbidità*</b>				
Infarto acuto del miocardio	33 (0,5)	79 (0,9)	32 (0,6)	48 (0,9)
Cardiopatía ischemica acuta	37 (0,6)	50 (0,6)	33 (0,6)	22 (0,4)
Angina pectoris	23 (0,4)	41 (0,5)	21 (0,4)	25 (0,5)
Intervento sui vasi cardiaci	72 (1,15)	111 (1,28)	65 (1,2)	64 (1,2)
Malattia cerebrovascolare	27 (0,4)	64 (0,7)	24 (0,5)	34 (0,6)
Retinopatia	4 (0,1)	3 (0,0)	3 (0,1)	1 (0,0)
Complicanze neurologiche del diabete	7 (0,11)	11 (0,13)	7 (0,13)	8 (0,15)
Complicanze oftalmiche del diabete	5 (0,1)	1 (0,0)	4 (0,1)	1 (0,0)
Complicanze renali del diabete	10 (0,2)	8 (0,1)	8 (0,2)	4 (0,1)
Insufficienza renale acuta	11 (0,2)	14 (0,2)	11 (0,2)	5 (0,1)
Malattie circolatorie periferiche del diabete	38 (0,6)	65 (0,8)	36 (0,7)	42 (0,8)
Ulcera degli arti inferiori, eccetto piaghe da decubito	0 (0,0)	8 (0,1)	5 (0,1)	6 (0,1)
<b>Farmacoterapie concomitanti#</b>				
Antidepressivi	815 (13,0)	1468 (16,9)	706 (13,3)	842 (15,9)
Corticosteroidi sistemici	699 (11,2)	1249 (14,4)	607 (11,5)	740 (14,0)
Ipolipemizzanti	3897 (62,3)	4658 (53,7)	3355 (63,3)	2921 (55,1)
Anticoagulanti	656 (10,5)	1101 (12,7)	581 (11,0)	604 (11,4)
Antiaggreganti	2497 (39,9)	3626 (41,8)	2187 (41,3)	2100 (39,6)
Beta-bloccanti	2009 (32,1)	2781 (32,1)	1719 (32,4)	1708 (32,2)
Antipertensivi e/o diuretici	1379 (22,0)	2442 (28,2)	1207 (22,8)	1331 (25,1)
Calcio antagonisti diidropiridinici	1407 (22,5)	2116 (24,4)	1208 (22,8)	1244 (23,5)
Calcio antagonisti non-diidropiridinici	158 (2,5)	247 (2,9)	142 (2,7)	130 (2,5)
Antagonisti del recettore dell'angiotensina e ACE-inibitori	4,207 (67,2)	5859 (67,6)	3596 (67,9)	3521 (66,4)
Antipsicotici	139 (2,2)	304 (3,5)	110 (2,1)	193 (3,6)

MET= metformina; iDPP4= inibitori dell'enzima dypeptidyl-peptidase 4; SU=sulfaniluree

\*Tempo 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

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+iDPP4 con quelli esposti con MET+SU per sesso, età, anno di entrata nella coorte e area geografica di appartenenza. La coorte di studio è stata così ristretta a 5.300 pazienti per ciascuno dei due gruppi di trattamento. All'interno della coorte appaiata (**Tabella 2**), le donne rappresentavano il 43% della popolazione in studio. Il 65% circa dei pazienti aveva tra i 55 e i 74 anni, mentre il 50% circa entrava nello studio tra il 2013 e il 2014. In generale, le caratteristiche di base sono risultate essere ben bilanciate tra i due gruppi. La distribuzione di alcune delle variabili misurate, tuttavia, è risultata essere lievemente diversa tra i due gruppi in trattamento. Questo era il caso dei pazienti in monoterapia con MET da 3 o più anni (MET+iDPP4=68% vs MET+SU=64%), gli utilizzatori di corticosteroidi sistemici (MET+iDPP4=11,5% vs MET+SU=14%) e gli utilizzatori di ipolipemizzanti (MET+iDPP4=63% vs MET+SU=55%).

L'analisi della coorte appaiata è stata eseguita con un approccio di tipo "per protocollo" [8], 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  $\geq 90$  giorni di MET, iDPP4 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<sup>1</sup>.

L'intensificazione del trattamento (esito di studio) è stata definita come l'aggiunta di un terzo ipoglicemizzante non insulinico o la dispensazione di insulina<sup>2</sup>. In particolare, per distinguere l'occorrenza di un fallimento terapeutico primario (inefficiacia primaria del trattamento) da un fallimento terapeutico secondario, i pazienti che hanno ricevuto un'intensificazione del trattamento durante i primi 180 giorni dall'entrata nella coorte sono stati censurati dallo studio.

1 [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

2 Per maggiori dettagli tecnici è possibile consultare il protocollo dell'intero progetto di studio di cui questa scheda rappresenta un estratto: <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=23640>

**Tabella 3****Tempo di osservazione, tempo nello studio e frequenza delle ragioni di uscita dallo studio nei due gruppi di trattamento**

	MET+iDPP4 (N=5300)	MET+SU (N=5300)
Tempo medio di osservazione disponibile (anni)	4,5	4,6
Tempo medio di permanza nello studio (anni)	1,9	1,2
Motivo di uscita dallo studio		
Interruzione del farmaco indice	2859 (53,9%)	3165 (59,7%)
Interruzione della MET	684 (12,9%)	891 (16,8%)
Intensificazione del trattamento (esito)	491 (9,3%)	272 (5,1%)
Intensificazione del trattamento nei primi 180 gg	419 (7,9%)	506 (9,5%)
Switch	371 (7,0%)	223 (4,2%)
Fine del periodo di osservazione	202 (3,8%)	67 (1,3%)
Cancro	172 (3,2%)	141 (2,7%)
Assaggiatori 3° farmaco non-insulinico	102 (1,9%)	35 (0,7%)

MET= metformina; iDPP4= inibitori dell'enzima dipeptidyl-peptidase 4; SU=sulfaniluree

Il tempo medio di osservazione disponibile per i pazienti selezionati nella coorte di studio era di circa 4 anni e mezzo. Tuttavia, il tempo medio di permanenza all'interno dello studio era rispettivamente di 1,9 anni per trattati con iDPP4 e di 1,2 anni per i pazienti con SU (**Tabella 3**), per un totale di 16 812 anni-persona. La censura per interruzione di MET o del farmaco indice avveniva più frequentemente nel gruppo MET+SU (76,5% dei pazienti) rispetto a MET+iDPP4 (66,8%). Sono state osservate un totale di 763 intensificazioni di trattamento, corrispondenti ad un tasso d'incidenza di 4,5 per 100 anni-persona nell'intera coorte di studio.

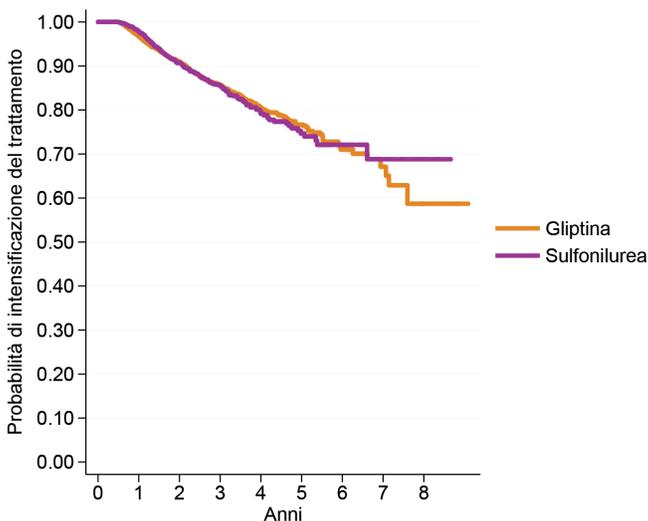
Attraverso il metodo di Kaplan-Meier, sono state tracciate le curve di sopravvivenza per ciascuno dei due gruppi di trattamento. Come si nota dalla **Figura 2**, l'analisi non ha evidenziato alcuna differenza tra iDPP4 e SU (*Log-rank test*  $P=0,89$ ) in termini di tempo all'intensificazione del trattamento.

Attraverso un modello di Cox multivariato è stato calcolato lo *Hazard Ratio* (HR), con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%), aggiustando le stime per le variabili di appaiamento, la durata della monoterapia con MET fino all'entrata nella coorte, le comorbidità correlate al diabete e farmaci concomitanti che potevano rappresentare dei fattori di confondimento dell'associazione tra esposizione ed esito. I risultati ottenuti (**Tabella 4**) hanno confermato quanto osservato attraverso la curva di Kaplan-Meier, mostrando come l'intensificazione di trattamento occorreva con la stessa velocità sia nei pazienti trattati con MET+iDPP4 rispetto a MET+SU (HR=1,02; 0,88-1,19).

Inoltre, l'analisi multivariata ha messo in evidenza due associazioni statisticamente significative riguardanti l'utilizzo di antidepressivi e antipertensivi/diuretici, e l'area geografica di provenienza. L'aumentato rischio di sviluppare diabete, o di peggiorare lo stato della malattia stessa, associato all'utilizzo di farmaci antidepressivi e antipertensivi/diuretici è ben noto in letteratura [9, 10]. Analogamente, le note differenze interregionali in termini di accesso alle cure dei pazienti diabetici [11], insieme ad una possibile inerzia terapeutica differenziale nelle diverse aree geografiche di appartenenza, appaiono verosimilmente spiegare il maggior rischio di intensificazione di trattamento nei pazienti trattati in Piemonte e Umbria rispetto ai trattati nell'ASL di Caserta.

Per esplorare la robustezza dei risultati ottenuti nell'analisi primaria riguardanti l'associazione tra tempo all'intensificazione del trattamento nei trattati con MET+iDPP4 rispetto a MET+SU, sono state effettuate diverse analisi di sensibilità. Dapprima è stato esplorato l'impatto della censura per interruzione della terapia. Questa avveniva più frequentemente nel gruppo MET+SU e particolarmente nei primi 180 giorni. Con questo scopo, sono state effettuate quattro analisi di sensibilità: 1) appaiamento dei pazienti sopravvissuti ai primi 180 di follow-up (HR=0.96; 0.83-1.12); 2) modifica della definizione d'interruzione del trattamento da >90 a >180 giorni (HR=1.16; 1,02-1.33), 3) eliminazione dell'interruzione del trattamento dai criteri di censura (HR=1.30; 1.15-1.46), 4) analisi *intention to treat* (nessuna censura per interruzione, *switch* o assaggio di un terzo farmaco non insulinico; HR=1.27; 1.13-1.43).

**Figura 2**  
Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier. Log-rank test:  $p=0.89$



Un'ulteriore analisi di sensibilità è stata effettuata al fine di verificare l'impatto di una possibile misclassificazione della durata della monoterapia con metformina prima dell'entrata nello studio (*proxy* di durata della malattia diabetica). Pertanto, la coorte è stata ristretta ai soli pazienti con durata della monoterapia con metformina "certa", ovvero coloro che avevano almeno 1 anno di *look-back* a partire dalla prima dispensazione di metformina osservata (HR=1.18; 0.97-1.43). 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 (HR= 0.93; 0.81-1.08). In generale, i risultati delle analisi di sensibilità sono apparse supportare l'attendibilità dell'analisi primaria, ovvero l'assenza di un vantaggio in termini di tempo alla successiva intensificazione di trattamento nei pazienti che avevano ricevuto un iDPP4 piuttosto che una SU come aggiunta alla monoterapia con MET.

Tuttavia, due limitazioni principali devono essere tenute in considerazione come possibili fonti di distorsione dei risultati di questo 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 [6]. Tuttavia, proprio per ovviare alla mancanza di informazioni sull'Hb1Ac necessarie a definire sia il rischio di base di sviluppare l'esito di studio sia a stabilire dal punto di vista clinico l'occorrenza di un fallimento terapeutico secondario, è stata utilizzata una coorte di pazienti con analoga storia terapeutica e un esito di studio solido, ovvero l'aggiunta di un terzo farmaco ipoglicemizzante o insulina, considerata come *proxy* di sopravvenuta inefficacia ipoglicemizzante. La seconda e più importante limitazione riguarda le diverse politiche di accesso al farmaco che in Italia, ai fine della rimborsabilità e l'appropriatezza d'uso, impongono ai pazienti trattati con iDPP4, manon a quelli con SU, un più stretto e periodico monitoraggio della malattia, aumentando pertanto la probabilità di diagnosi di fallimento terapeutico secondario e, conseguentemente, di intensificazione della terapia ipoglicemizzante. Proprio per limitare l'impatto di questa fonte di errore è stato utilizzato un approccio "per protocollo" con l'obiettivo di selezionare i soggetti maggiormente *compliant* alla terapia e al monitoraggio della malattia in entrambi i gruppi di trattamento.

**Tabella 4**  
**Rischio di intensificazione del trattamento**

	Hazard Ratio	IC 95%		P
MET+SU	Ref			
MET+iDPP4	1.02	0.88	1.19	0,80
Uomini	Ref			
Donne	0.93	0.80	1.08	0.34
Età (anni)				
18-44	Ref			
45-54	0.86	0.61	1.22	0,39
55-64	0.57	0.41	0.80	0,00
65-74	0.45	0.32	0.64	0,00
75-84	0.43	0.28	0.64	0,00
85+	0.74	0.37	1.48	0,40
Anno di entrata nella coorte				
2008	Ref			
2009	1.50	0.83	2.69	0,17
2010	1.16	0.66	2.04	0,61
2011	1.22	0.71	2.11	0,47
2012	1.13	0.65	1.95	0,67
2013	0.93	0.53	1.62	0,79
2014	0.90	0.51	1.57	0,70
2015	0.61	0.33	1.11	0,11
Area geografica				
Caserta	Ref.	.	.	
Piemonte	1.38	1.03	1.87	0.03
Toscana	1.02	0.79	1.32	0.85
Umbria	1.73	1.25	2.41	0.00
Tempo dalla prima MET (anni) <sup>o</sup>				
0	Ref			
1	1.34	0.86	2.09	0,20
2	1.54	0.98	2.40	0,06
3	1.62	1.04	2.52	0,03
4+	1.66	1.08	2.57	0,02
Complicanze del diabete*				
Infarto del miocardio	0.65	0.14	3.08	0,58
Cardiopatía ischemica	1.27	0.31	5.25	0,74
Angina pectoris	1.65	0.59	4.64	0,34
Malattia cerebrovascolare	1.38	0.50	3.78	0,53
Complicanze neurologiche del diabete	2.94	0.72	12.08	0,14
Malattie circolatorie periferiche del diabete	0,24	0,03	1,77	0,16
Intervento sui vasi cardiaci	0,69	0,22	2,13	0,52
Farmaci concomitanti#				
Antidepressivi	1.25	1.32	2.10	0,03
Corticosteroidi sistemici	0.95	0.75	1.20	0,68
Ipolipemizzanti	0,95	0,81	1,11	0,51
Anticoagulanti	1.02	0.79	1.32	0,87
Antiaggreganti	1.10	0.93	1.30	0,27
Beta-bloccanti	1.08	0.92	1.28	0,34
Antiipertensivi e/o diuretici	1.28	1.07	1.54	0,00
Calcio antagonisti diidropiridinici	1.05	0.88	1.26	0,57
Calcio antagonisti non-diidropiridinici	1.46	0.96	2.22	0,08
Antagonisti del recettore dell'angiotensina e ACE-inibitori	1.00	0.85	1.17	0,96
Antipsicotici	1.26	0.83	1.90	0,28

MET= metformina; iDPP4= inibitori dell'enzima dypeptidyl-peptidase 4; SU=sulfanilurea

<sup>o</sup>Tempo 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

Tuttavia, due limitazioni principali devono essere tenute in considerazione come possibili fonti di distorsione dei risultati di questo 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 [6]. Tuttavia, proprio per ovviare alla mancanza di informazioni sull'Hb1Ac necessarie a definire sia il rischio di base di sviluppare l'esito di studio sia a stabilire dal punto di vista clinico l'occorrenza di un fallimento terapeutico secondario, è stata utilizzata una coorte di pazienti con analoga storia terapeutica e un esito di studio solido, ovvero l'aggiunta di un terzo farmaco ipoglicemizzante o insulina, considerata come *proxy* di sopravvenuta inefficacia ipoglicemizzante. La seconda e più importante limitazione riguarda le diverse politiche di accesso al farmaco che in Italia, ai fine della rimborsabilità e l'appropriatezza d'uso, impongono ai pazienti trattati con iDPP4, manon a quelli con SU, un più stretto e periodico monitoraggio della malattia, aumentando pertanto la probabilità di diagnosi di fallimento terapeutico secondario e, conseguentemente, di intensificazione della terapia ipoglicemizzante. Proprio per limitare l'impatto di questa fonte di errore è stato utilizzato un approccio "per protocollo" con l'obbiettivo di selezionare i soggetti maggiormente *compliant* alla terapia e al monitoraggio della malattia in entrambi i gruppi di trattamento.

## RISPOSTA

I risultati di questo studio suggeriscono che, in quattro regioni italiane, l'aggiunta di una gliptina alla monoterapia con metformina non abbia ritardato la successiva intensificazione del trattamento se comparata all'aggiunta di una sulfonilurea. Di conseguenza, l'ipotesi di un'umentata *durability* dell'efficacia ipoglicemizzante degli iDPP4 rispetto a SU non appare supportata da questo studio.

## Riferimenti bibliografici

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](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. K. Chen, D. Kang, M. Yu 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. Rapporto sui farmaci in Toscana 2018 – Agenzia regionale di sanità della Toscana [https://www.ars.toscana.it/images/Documento\\_Farmaci\\_2018\\_DEF.pdf](https://www.ars.toscana.it/images/Documento_Farmaci_2018_DEF.pdf)
8. 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.
9. Salvi V, Grua I, Cerveri G, Mencacci C, Barone-Adesi F. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0182088.
10. Standl E1, Erbach M, Schnell O. What should be the antihypertensive drug of choice in diabetic patients and should we avoid drugs that increase glucose levels? Pro and Cons. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Dec;28 Suppl 2:60-6.
11. Indagine della Società Italiana di Diabetologia (SID) sulle differenze regionali nell'accesso a farmaci, presidi e servizi per la persona con diabete. 2019 : <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/4717-indagine-sid-differenze-regionali>



Quali sono state  
le differenze di genere  
nelle modalità di utilizzo  
dei triptani in Toscana  
nel 2017?

## SEZIONE 5

# FARMACI PER L'EMICRANIA



---

## 5. FARMACI PER L'EMICRANIA

Giuseppe Roberto, Giulia Hyeraci, Rosa Gini - ARS Toscana

Pierangelo Geppetti, Chiara Lupi, Silvia Benemei, Francesco De Cesaris, Centro cefalee e farmacologia clinica, AOU Careggi, Dipartimento di scienze della salute, Università di Firenze

### DOMANDA

Quali sono state le differenze di genere nelle modalità di utilizzo dei triptani in Toscana nel 2017?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

L'emicrania è un disordine neurovascolare che si caratterizza per il suo elevato livello di interferenza sulla vita sociale e lavorativa delle persone che ne sono colpite. Secondo l'edizione 1990- 2016 del *Global Burden of Disease Study* dell'Organizzazione mondiale della sanità pubblicata nel 2018, l'emicrania è la seconda causa di disabilità a livello mondiale [1], risultando nettamente più frequente nel sesso femminile (rapporto femmine:maschi pari a 3:1). Sicuramente fattori ormonali, quali ad esempio fluttuazioni dei livelli ematici di estrogeni e progesterone nelle diverse fasi del ciclo ovarico, svolgono un ruolo di rilievo nella maggiore prevalenza dell'emicrania nel sesso femminile.

Il trattamento farmacologico dell'emicrania dipende dal grado di severità e dalla frequenza degli attacchi acuti. Secondo l'approccio *step care* [2] la prima linea di trattamento farmacologico dell'emicrania è rappresentata dai tradizionali analgesici (paracetamolo, farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS]) i quali però non sono rimborsati dal Servizio sanitario nazionale (SSN) per tale indicazione (Bancadati Farmadati – ultimo aggiornamento 01/07/2019). Qualora questa prima strategia terapeutica fallisca o non sia sufficiente a controllare la sintomatologia, si ricorre alla prescrizione dei triptani, una classe di farmaci specificatamente indicata per controllare il dolore di natura emicranica. Attualmente, in Italia sono in commercio sei differenti molecole appartenenti alla classe dei triptani (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, rizatriptan, sumatriptan e zolmitriptan) le quali sono disponibili in diverse formulazioni rimborsabili dall'SSN (compresse, compresse orosolubili, bustine, spray e siringhe pre-riempite).

Sebbene i triptani siano considerati farmaci con un rapporto rischio/beneficio favorevole, la presenza di patologie cardiovascolari preesistenti rappresenta la maggiore limitazione al loro utilizzo a causa dell'effetto vasocostrittivo intrinseco associato al loro meccanismo d'azione.

Un altro aspetto rilevante circa la sicurezza d'uso di questi farmaci riguarda la possibile insorgenza di una cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici (*medication overuse headache* - MOH). L'uso regolare di triptani per almeno 10 giorni al mese per più di tre mesi può, infatti, determinare un incremento dei giorni di mal di testa, conducendo ad una forma cronica della patologia (cefalea per almeno 15 giorni al mese per più di tre mesi) denominata MOH [3].

I triptani sono interamente rimborsati dall'SSN italiano e pertanto tracciabili nel loro utilizzo attraverso i dati amministrativi. Ciò permette di descrivere la farmacoutilizzazione dei triptani nella popolazione generale e in specifiche sottopopolazioni d'interesse, consentendo di osservare eventuali differenze di genere nell'uso di questi farmaci.

### **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

È stato effettuato uno studio di farmacoutilizzazione retrospettivo per descrivere la prevalenza, l'incidenza e i pattern di utilizzo della classe di farmaci dei triptani in Toscana nel 2017.

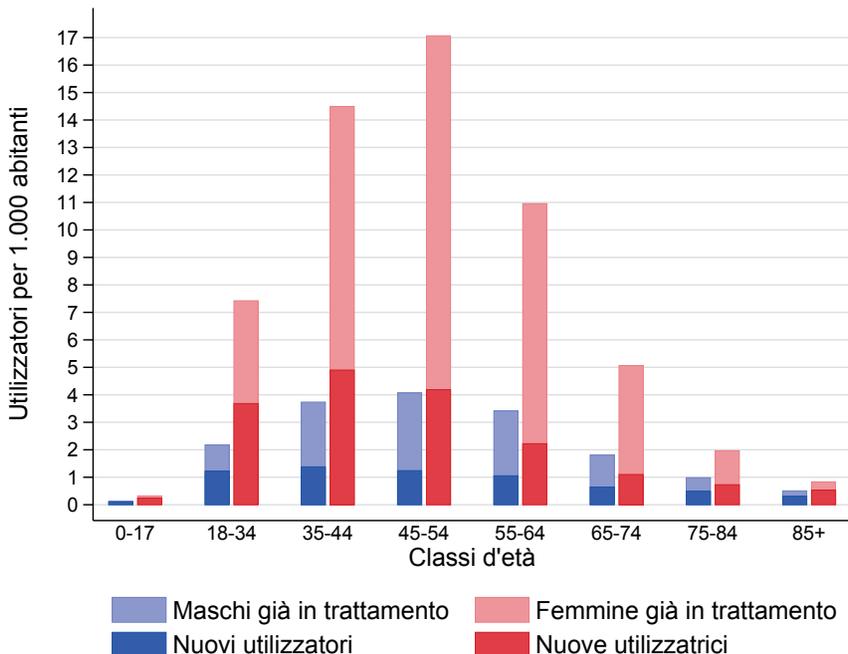
È stata utilizzata la banca dati dell'Agenzia regionale di sanità (ARS) che raccoglie informazioni sui servizi sanitari erogati a tutti i soggetti residenti e assistiti da un medico di medicina generale nella regione Toscana. Per ogni soggetto la banca dati contiene informazioni demografiche (es. età e sesso) che possono essere collegate a differenti archivi sanitari contenenti informazioni sulle varie tipologie di servizi erogati e rimborsati dall'SSN. Nel caso specifico del presente studio, l'anagrafe regionale degli assistibili è stata agganciata all'archivio delle schede di dimissione ospedaliera e a quello dell'assistenza farmaceutica diretta e territoriale. In particolare, attraverso quest'ultimo registro è stato possibile ottenere per ogni singolo paziente le informazioni relative agli specifici codici ATC e principi attivi dispensati durante il periodo di osservazione, la dose e il numero di unità posologiche contenute nelle specifiche formulazioni dispensate insieme alla data di dispensazione delle stesse.

Ai fini del presente studio, sono stati identificati i pazienti con almeno una dispensazione di un triptano (codice ATC N02CC) nel 2017. La prima dispensazione di un triptano è stata considerata come data indice. I pazienti che alla data indice sono risultati avere meno di 3 anni di look-back nella banca dati sono stati esclusi dallo studio. Gli utilizzatori di triptani che non avevano alcuna dispensazione di qualsiasi triptano fino a 3 anni prima della data indice sono stati classificati come nuovi utilizzatori.

Durante il 2017, sono stati identificati un totale di 19.509 utilizzatori prevalenti di triptani nella popolazione generale toscana, di cui il 32% (n=6162) erano nuovi utilizzatori. La prevalenza d'uso annuale nella popolazione generale toscana è stata

di circa lo 0,6% mentre l'incidenza d'uso è stata di circa lo 0,2%. Come atteso dall'epidemiologia dell'emicrania e dalle stime riportate da precedenti studi sull'utilizzo dei triptani nella popolazione generale [4, 6, 5], sia la prevalenza che l'incidenza d'uso di triptani sono risultate essere sensibilmente più elevate tra le femmine con un rapporto femmine/maschi osservato nella presente coorte di studio pari a 3,7:1 tra gli utilizzatori prevalenti e 3:1 tra i nuovi utilizzatori. Per entrambi i sessi, il picco della prevalenza d'uso è stato osservato nella fascia d'età 45-54 anni (4 utilizzatori per 1.000 abitanti e 17 utilizzatrici per 1.000 abitanti), mentre i valori più elevati di incidenza d'uso sono stati osservati nella fascia d'età 35-44 anni (1,4 nuovi utilizzatori per 1.000 abitanti e 4,9 nuove utilizzatrici per 1.000 abitanti). Dal grafico riportato in **Figura 1** risulta inoltre evidente come sia la prevalenza sia l'incidenza d'uso dei triptani tendano a decrescere rapidamente al di fuori della fascia d'età 35-54 anni. Tuttavia, una percentuale pari all'11% degli utilizzatori totali risultava avere più di 65 anni, una fascia d'età in cui l'uso di questi farmaci non è raccomandato per la mancanza di evidenze solide riguardo al rapporto rischio/beneficio dei triptani in tale sottopopolazione, generalmente esclusa dagli studi clinici registrativi.

**Figura 1**  
**Utilizzatori di triptani nel 2017 per fasce d'età nella popolazione: analisi per genere\*.**



\*Gli utilizzatori prevalenti sono dati dalla somma dei nuovi utilizzatori e degli utilizzatori già in trattamento.

Successivamente, nella popolazione di utilizzatori prevalenti e in quella di utilizzatori incidenti, stratificate per genere, sono state descritte: età media, frequenza di patologie cardiovascolari acute gravi pregresse, quali infarto del miocardio, angina, ictus o attacco ischemico transitorio, numero medio di dispensazioni e di unità posologiche dispensate durante il 2017 (**Tabella 1**). Inoltre, ciascun utilizzatore è stato seguito per 365 giorni a partire dalla prima dispensazione osservata nel 2017 per descrivere le modalità con cui questi farmaci sono stati usati. Gli utilizzatori, sia prevalenti sia incidenti, sono stati quindi classificati in 4 categorie mutuamente esclusive sulla base delle modalità di utilizzo osservate durante 1 anno: utilizzatori *sporadici* (una sola dispensazione), *occasionalni* (più di 1 dispensazione con un intervallo di tempo tra la prima e l'ultima osservata inferiore a tre mesi), *regolari* (più di 1 dispensazione con un intervallo di tempo tra la prima e l'ultima osservata superiore a tre mesi) e *overuser* (almeno 20 unità posologiche al mese per almeno 3 mesi consecutivi) [6], quest'ultimi corrispondenti ad un sottoinsieme degli utilizzatori regolari.

Come riportato in **Tabella 1**, mentre l'età media degli utilizzatori prevalenti di triptani è risultata essere sovrapponibile nei due sessi (48 anni circa), tra i nuovi utilizzatori l'età media delle femmine è stata di circa un anno e mezzo inferiore rispetto ai maschi (45 vs 46,6). La percentuale di pazienti con un evento cardiovascolare acuto grave è risultata bassa, sebbene 2 volte superiore nei maschi rispetto alle femmine, come atteso dalla distribuzione per genere delle malattie cardiovascolari. Tuttavia, al contrario di quanto potrebbe essere atteso sulla base della nota controindicazione all'uso di questi farmaci nei pazienti ad elevato rischio CV, è stata osservata una percentuale di utilizzatori con una pregressa ospedalizzazione per evento CV grave e acuto più elevata tra i nuovi utilizzatori rispetto agli utilizzatori prevalenti. Sia il numero medio di unità posologiche dispensate per utilizzatore sia il numero medio di dispensazioni per utilizzatore in un anno hanno mostrato, in generale, un consumo lievemente superiore delle femmine rispetto ai maschi, sebbene pressoché sovrapponibile tra i due generi. Gli stessi indicatori di utilizzo, invece, sono risultati avere dei valori circa 3 volte superiori tra gli utilizzatori prevalenti rispetto ai nuovi utilizzatori, suggerendo quindi una tendenza verso un sensibile aumento del consumo medio di unità posologiche nel tempo.

La percentuale di utilizzatori con una sola dispensazione è stata circa doppia tra i nuovi utilizzatori rispetto agli utilizzatori prevalenti, con oltre la metà degli utilizzatori incidenti che non ricevevano una seconda dispensazione di un triptano durante l'anno di osservazione (67,3% tra gli uomini e 63,6% tra le donne). Sebbene in generale le differenze tra i due sessi circa le modalità di utilizzo dei triptani nel primo anno di studio non siano risultate eccessivamente marcate, le femmine hanno mostrato una

tendenza maggiore a fare un uso regolare di questi farmaci rispetto ai maschi. Per entrambi i generi, la percentuale di utilizzatori regolari osservata tra i prevalenti era circa doppia rispetto a quella osservata nei soli nuovi utilizzatori. Gli *overuser*, ovvero gli utilizzatori di triptani potenzialmente a rischio di sviluppare MOH o già affetti da tale disturbo, sono risultati essere una percentuale esigua dei nuovi utilizzatori di entrambi i sessi (0,1%). Tuttavia, questo profilo di utilizzo diveniva marcatamente più frequente tra gli utilizzatori prevalenti (2,1% tra gli uomini e 1,5% tra le donne) suggerendo una tendenza verso un consumo più frequente di questi farmaci nel tempo.

**Tabella 1**  
**Caratterizzazione degli utilizzatori di triptani nel 2017: analisi per genere**

	Utilizzatori prevalenti		Nuovi utilizzatori	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
N	4109	15400	1549	4613
Età media (anni)	48,6	48,3	46,6	45,0
Pazienti con eventi CV gravi pregressi, %	3,7	1,8	5,5	2,1
Unità posologiche per utilizzatore, media	43,2	47,9	12,3	14,6
Dispensazioni per utilizzatore, media	4,8	5,1	1,9	2,2
Utilizzo durante 1 anno di osservazione				
Utilizzatori sporadici, n (%)	1456 (35,4)	4360 (28,3)	1.042 (67,3)	2.936 (63,6)
Utilizzatori occasionali, n (%)	347 (8,4)	769 (5,0)	181 (11,7)	395 (8,6)
Utilizzatori regolari, n (%)	2220 (54,0)	10.045 (65,2)	325 (21,0)	1.276 (27,7)
Overuser, n (%)	86 (2,1)	226 (1,5)	1 (0,1)	6 (0,1)

\* Pazienti con  $\geq 1$  evento cardiovascolare acuto grave registrato nelle schede di dimissione ospedaliera in qualsiasi momento prima della dispensazione indice.

Infine, è stata effettuata un'analisi più approfondita sugli *overuser* osservati tra gli utilizzatori prevalenti (**Tabella 2**). In entrambi i generi, circa la metà degli *overuser* si distribuiva nella fascia d'età compresa tra i 45 e i 54 anni. Gli *overuser* ricevevano oltre due dispensazioni al mese di triptani con un numero medio di unità posologiche totali dispensate nel 2017 lievemente superiore nelle femmine e pari a circa 1 unità posologica/die. La percentuale di *overuser* con almeno una pregressa ospedalizzazione per evento cardiovascolare acuto grave è stata relativamente bassa in entrambi i generi (2,3 maschi e 3,5 femmine). In generale, tuttavia, è verosimile che il numero reale di utilizzatori di triptani, non solo tra gli *overuser*, con un rischio cardiovascolare di base elevato sia in realtà superiore a quello stimato in questo studio, sia per la non ottimale sensibilità attesa per l'algoritmo d'identificazione utilizzato sia per l'esclusione di tutte quelle condizioni che rappresentano un rischio CV basso/moderato ma che possono rendere comunque rischiosa l'assunzione di triptani a causa del loro effetto vasocostrittivo.

**Tabella 2****Caratterizzazione degli *overuser* tra gli utilizzatori del 2017: analisi per genere**

	Utilizzatori prevalenti	
	Maschi	Femmine
N	86	226
Età media (anni)	51,4	53,4
Classi d'età, n (%)		
0-17	0	0
18-34	7 (8,1)	13 (5,8)
35-44	16 (18,6)	44 (19,5)
45-54	28 (32,6)	76 (33,6)
55-64	24 (27,9)	48 (21,2)
65-74	10 (11,6)	30 (13,3)
75-84	1 (1,2)	14 (6,2)
85+	0 (0,0)	1 (0,4)
Numero medio di dispensazioni	29	28
Numero medio di unità posologiche	311,1	343,4
≥1 evento CV grave progressivo*	2 (2,3)	8 (3,5)

\*Pazienti con ≥1 evento cardiovascolare acuto grave registrato in SDO in qualsiasi momento prima della dispensazione indice.

**RISPOSTA ALLA DOMANDA**

La differenze di genere più significative riguardo alle modalità di utilizzo dei triptani in Toscana nel 2017 hanno riguardato la prevalenza e l'incidenza d'uso, entrambe di oltre tre volte superiori nelle femmine rispetto ai maschi. Il consumo durante un anno di osservazione è risultato tendenzialmente più intenso e regolare nelle femmine rispetto ai maschi. Tra gli utilizzatori prevalenti, i soggetti con una forte controindicazione all'utilizzo di un triptano dovuta ad un progressivo evento cardiovascolare acuto grave sono stati in percentuale minore tra le femmine rispetto ai maschi (1,8% vs 3,7%). Gli *overuser*, ovvero gli utilizzatori potenzialmente a rischio di sviluppare il *medication overuse headache* o già affetti da tale disturbo, sono risultati essere una percentuale esigua degli utilizzatori prevalenti, sebbene non trascurabile, in entrambi i generi (maschi: 2,1% vs femmine: 1,5%).

**Riferimenti bibliografici**

1. Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):954-976.
2. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJA, Sawyer JPC. Stratified Care vs Step Care Strategies for Migraine: The Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A Randomized Trial. *JAMA.* 2000 Nov 22;284(20):2599-605.

3. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. <https://ichd-3.org/8-headache-attributed-to-a-substance-or-its-withdrawal/8-2-medication-overuse-headache-moh/8-2-2-triptan-overuse-headache/>
4. Alessandro Panconesi, Eleonora Pavone, Franca Vacca, Monica Vaiani, and Roberto Banfi. Triptans in the Italian population: a drug utilization study and a literature review. *J Headache Pain*. 2008 Apr; 9(2): 71–76.
5. Biagi C, Poluzzi E, Roberto G, Puccini A, Vaccheri A, D'Alessandro R, Motola D, Montanaro N. Pattern of triptan use and cardiovascular coprescription: a pharmacoepidemiological study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;67(12):1283-9.
6. Braunstein D, Donnet A, Pradel V, Sciortino V, Allaria-Lapierre V, Lantéri-Minet M, et al. Triptans use and overuse: A pharmacoepidemiology study from the French health insurance system database covering 4.1 million people. *Cephalalgia*. 2015 Nov 1;35(13):1172–80.



Come è cambiato  
tra il 2009 e il 2017  
il trattamento farmacologico  
di prima linea dei pazienti  
non operati con NSCLC  
diagnosticati presso  
l'Azienda  
ospedaliero-universitaria  
Senese?

## SEZIONE 6

# FARMACI ONCOLOGICI



---

## 6. FARMACI ONCOLOGICI

*Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Rosa Gini - ARS 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*

*Francesco Salvo – Université de Bordeaux*

### DOMANDA

Come è cambiato tra il 2009 e il 2017 il trattamento farmacologico di prima linea dei pazienti non operati con NSCLC diagnosticati presso l'Azienda ospedaliero-universitaria Senese?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

Il cancro al polmone è il tumore più comunemente diagnosticato in tutto il mondo (2,09 milioni di casi nel 2018). Rappresenta il 14,5% del totale dei casi di cancro negli uomini e l'8,4% nelle donne, costituendo la principale causa di morte per cancro negli uomini (22,0%) [1].

L'incidenza del tumore polmonare varia sensibilmente per genere. Nel 2018, in Toscana è stata stimata un'incidenza pari a 1900 nuovi casi tra gli uomini e 1000 nuovi casi tra le donne [2].

Sulla base delle caratteristiche istologiche, 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 [3, 1].

La formulazione di una diagnosi di NSCLC avviene solitamente sulla base di esami radiologici (rx torace e successiva tomografia computerizzata) e della valutazione anatomopatologica di un campione biologico [3].

Nelle fasi iniziali della malattia il NSCLC non mostra sintomi clinici evidenti ed il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla resezione chirurgica del tessuto neoplastico. Tuttavia, spesso accade che la diagnosi di NSCLC venga fatta quando oramai il tumore è già in fase avanzata (metastatico) e quindi non più eleggibile alla resezione chirurgica, per cui il trattamento farmacologico diviene di fondamentale importanza.

Nell'ultimo decennio, il trattamento farmacologico del NSCLC non operabile, 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], le quali si sono aggiunte alla chemioterapia standard. Alcuni di questi nuovi farmaci possono essere utilizzati in prima linea oppure possono essere utilizzati in seconda linea dopo [3].

### **Chemioterapia standard**

La chemioterapia standard si basa su farmaci ad azione citotossica 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 dell'NSCLC [3].

### **Target therapy**

In questa categoria rientrano diverse classi di farmaci in grado di contrastare i meccanismi specifici alla base dello sviluppo dei singoli tumori. Tra questi ci sono gli inibitori del fattore di crescita vascolare, o VEGF, gli inibitori tirosin-chinasici diretti verso il recettore del fattore di crescita epiteliale, o EGFR, gli inibitori del gene del recettore tirosin-chinasico del linfoma anaplastico, o ALK, e gli inibitori della via RAS/RAF/MEK/ERK mediata da BRAF. I farmaci che appartengono a queste ultime tre categorie vengono utilizzati esclusivamente in presenza di mutazioni, rispettivamente, di EGFR e ALK e BRAF, individuabili con appositi test molecolari, la cui esecuzione è quindi diventata routinaria negli ultimi anni [3].

Tra questi sono autorizzati per il trattamento di prima linea i farmaci che hanno come bersaglio VEGF commercializzati per il trattamento dell'NSCLC (bevacizumab, nintedanib), i farmaci diretti verso EGFR (gefitinib, erlotinib, afatinib) e gli inibitori di ALK (crizotinib, ceritinib e alectinib) [3].

### **Immunoterapia**

Tra gli ultimi farmaci autorizzati dall'Agenzia europea del farmaco per il trattamento dell'NSCLC ci sono gli anticorpi monoclonali immunoterapici. Il nivolumab e il pembrolizumab, approvati rispettivamente nel 2015 e a fine 2016, sono in grado di mantenere attiva la risposta del sistema immunitario nei confronti del tumore. Il nivolumab è raccomandato per il trattamento dell'NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti, mentre il pembrolizumab è

indicato anche come prima linea di trattamento negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con *tumour proportion score*  $\geq 50$  % in assenza di mutazione di EGFR o ALK [3].

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per descrivere l'approccio farmaco-terapeutico di prima linea nei pazienti non operati con diagnosi di NSCLC tra il 2009 e il 2017 presso l'Azienda ospedaliero-universitaria Senese (AOUS) è stata utilizzata la banca dati dell'Anatomia patologica (AP) dell'AOUS, che raccoglie i referti delle valutazioni anatomo-patologiche effettuate su campioni biologici, e le banche dati amministrative regionali toscane, le quali tracciano le prestazioni di assistenza sanitaria erogate agli abitanti toscani e rimborsate dal Servizio sanitario nazionale. Le informazioni contenute in ciascuna delle due fonti di dati sono state anonimizzate dall'Ente di supporto tecnico-amministrativo regionale e agganciate attraverso l'identificativo unico regionale.

Previa autorizzazione del comitato etico dell'Area aasta Sud-est, sono stati estratti da AP tutti i casi registrati tra il 2009-2017 risultati positivi all'applicazione di un algoritmo d'identificazione dell'NSCLC sviluppato ad hoc per gli obiettivi dello studio. L'algoritmo si basava sulla selezione dei record contenenti specifici codici topografici e morfologici (terminologia SNOMED) e parole chiave utilizzate all'interno della descrizione in testo libero della diagnosi.

Sono stati identificati un totale di 2.003 pazienti maggiorenni con un primo record in AP risultato positivo all'algoritmo d'identificazione tra il 2009 e il 2017, e agganciabili ai flussi di dati amministrativi regionali. Questo campione è stato sottoposto a validazione manuale condotta da due ricercatori che hanno lavorato in parallelo ed in cieco l'uno rispetto all'altro. Sono stati considerati per lo studio solo i casi di NSCLC primari (n=920) o per cui l'origine primaria non poteva essere esclusa (n=576). Per cui l'algoritmo è risultato avere un potere predittivo positivo del 74,7%.

A partire dai 1.496 casi validati, sono stati esclusi tutti i pazienti che avevano meno di due anni di look-back nei dati amministrativi e tutti coloro che avevano ricevuto un intervento nei sei mesi precedenti o successivi alla data di diagnosi in anatomia patologica (entrata nella coorte). Pertanto, la coorte di studio totale così selezionata corrispondeva a 831 nuovi casi di NSCLC.

Ciascun paziente è stato classificato in base alla prima linea di trattamento ricevuta secondo quanto registrato nel registro dei farmaci erogati direttamente (FED) dalle

farmacie ospedaliere o dalle strutture sanitarie pubbliche per utilizzo ambulatoriale o territoriale. Questo flusso permette di associare al singolo assistito lo specifico farmaco dispensato insieme alla data di dispensazione.

Per descrivere il trattamento di prima linea, è stato identificato il primo farmaco antitumorale dispensato durante 6 mesi dall'entrata nella coorte insieme a tutti gli altri farmaci antitumorali dispensati durante i 30 giorni successivi. I pazienti sono stati quindi classificati in:

- chemioterapia (CT)
- target therapy (TT)
- immunoterapia (IT)
- non definito (nessun farmaco antitumorale registrato in FED durante 6 mesi dalla diagnosi)
- deceduti (deceduti durante 6 mesi dalla diagnosi senza alcun farmaco antitumorale registrato in FED)

In totale, 431 pazienti maggiorenni con NSCLC non operati sono stati inclusi nella coorte nel periodo di studio 2009-2013 e 400 nel periodo tra il 2014 e il 2017 (**Tabella 1**). I pazienti deceduti nei 6 mesi successivi l'entrata nella coorte senza alcuna dispensazione registrata in FED di un farmaco antitumorale è stata di circa il 35% in entrambi i periodi di osservazione. Nel 16,5% dei casi diagnosticati tra il 2009 e il 2013 (n=71) e nel 34,2% dei casi diagnosticati tra il 2014 e il 2017 (n=137) è stato possibile identificare lo specifico trattamento farmacologico di prima linea in FED: tra questi, in ciascuno dei due periodi di analisi, i pazienti trattati con chemioterapia standard sono stati rispettivamente il 12,1% (n=52) e il 24,5% (n=98), mentre la percentuale di chi aveva ricevuto una target therapy è stata rispettivamente pari a 4,4% (n=19) e 9% (n=36). Tre pazienti nel periodo 2014-2017 hanno ricevuto una immunoterapia. I pazienti senza alcun farmaco registrato in FED sono stati rispettivamente il 48% nel periodo 2009-2013 e il 30% tra il 2014 e il 2017.

Le caratteristiche dei pazienti per prima linea di trattamento e per anno di entrata nella coorte (2009-2013 vs 2014-2017) sono state descritte in **Tabella 1**.

Nessuno dei tre pazienti che avevano ricevuto immunoterapia tra il 2014 e il 2017 aveva più di 70 anni.

Lo stadio tumorale è stato descritto a partire dai codici ICD-9CM registrati nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO) secondo un algoritmo già descritto in

Tabella 1

Distribuzione delle caratteristiche demografiche, esami diagnostici e molecolari dei pazienti per prima linea di trattamento identificata attraverso il flusso dati FED\*

	2009 – 2013 (N=431)				2014 – 2017 (N=400)			
	CT	IT	Non definito	Deceduti	CT	IT	Non definito	Deceduti
N	52	19	208	152	98	36	119	144
Donne	11 (21,2)	11 (57,9)	65 (31,3)	42 (27,6)	26 (26,5)	19 (52,8)	0 (0,0)	37 (31,1)
70+	23 (44,2)	8 (42,1)	100 (48,1)	103 (67,8)	56 (57,1)	21 (58,3)	0 (0,0)	66 (55,5)
Stadio <sup>1</sup>								
I	2 (3,8)	4 (21,1)	28 (13,5)	26 (17,1)	14 (14,3)	4 (11,1)	1 (33,3)	17 (14,3)
II-IIIa	3 (5,8)	-	4 (1,9)	3 (2,0)	9 (9,2)	3 (8,3)	-	3 (2,5)
IIIB-IV	44 (84,6)	11 (57,9)	130 (62,5)	68 (44,7)	68 (69,4)	13 (36,1)	1 (33,3)	64 (53,8)
Sconosciuto	3 (5,8)	4 (21,1)	46 (22,1)	55 (36,2)	7 (7,1)	16 (44,4)	1 (33,3)	35 (29,4)
TAC <sup>2</sup>	21 (40,4)	8 (42,1)	116 (55,8)	54 (35,5)	60 (61,2)	16 (44,4)	2 (66,7)	59 (49,6)
RX <sup>2</sup>	31 (59,6)	10 (52,6)	142 (68,3)	100 (65,8)	55 (56,1)	23 (63,9)	1 (33,3)	72 (60,5)
Menzione test EGFR in AP <sup>3</sup>								
SI - positivo	-	4 (21,1)	1 (0,5)	-	5 (5,1)	27 (75,0)	-	8 (6,7)
SI - negativo	18 (34,6)	7 (36,8)	54 (26,0)	30 (19,7)	51 (52,0)	6 (16,7)	2 (66,7)	57 (47,9)
SI - risultato non registrato	-	-	-	1 (0,7)	-	-	-	-
No	34 (65,4)	8 (42,1)	153 (73,6)	121 (79,6)	42 (42,9)	3 (8,3)	1 (33,3)	54 (45,4)
Menzione test ALK in AP <sup>3</sup>								
SI, risultato non registrato	1 (1,9)	-	-	-	9 (9,2)	4 (11,1)	-	5 (4,2)
No	51 (98,1)	19 (100,0)	208 (100,0)	152 (100,0)	89 (90,8)	32 (88,9)	3 (100,0)	114 (95,8)
Trattamento registrato in SDO o SPA <sup>4</sup>								
Radioterapia	10 (19,2)	6 (31,6)	51 (24,5)	22 (14,5)	19 (19,4)	12 (33,3)	1 (33,3)	17 (14,3)
Chemioterapia	47 (90,4)	10 (52,6)	147 (70,7)	47 (30,9)	80 (81,6)	9 (25,0)	1 (33,3)	72 (60,5)
IT o IT	22 (42,3)	0 (0,0)	14 (6,7)	2 (1,3)	26 (26,5)	3 (8,3)	0 (0,0)	6 (5,0)

\*FED: Farmaci Erogati Direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche per uso territoriale o ambulatoriale.

CI: Chemioterapia standard; TI: Target Therapy; IT: Immunoterapia; FED: farmaci erogazione diretta; SDO: schede di dimissione ospedaliera; SPA: assistenza specialistica ambulatoriale;

AP: anatomia patologica.

letteratura [5]. In ciascuno dei due periodi di studio, i pazienti classificati con uno stadio avanzato/metastatico (IIIB-IV) sono i più rappresentati in tutte le categorie di trattamento ed in entrambi i periodi di analisi. La percentuale più elevata è stata osservata tra i trattati con chemioterapia (2009-2013=84,6%; 2014-2017=69,4%). Tuttavia, l'assenza di validazione dell'algoritmo applicato insieme alla bassa accuratezza riportata in precedenza per algoritmi simili utilizzati nell'ambito di altre forme tumorali [5], non permette di fare particolari speculazioni riguardo alla differenza osservata tra i due periodi di analisi.

Nel periodo 2014-2017, una percentuale tendenzialmente maggiore di pazienti aveva effettuato una TAC durante i sei mesi precedenti la diagnosi. Nel periodo 2009-2013 la percentuale di pazienti che avevano ricevuto una TAC variava dal 40,4% tra i trattati con CT al 55,8% con trattamento non definito mentre tra il 2014 e il 2017 tale percentuale variava dal 49,6% tra i pazienti con trattamento non definito al 66,7% di chi aveva ricevuto IT.

L'utilizzo di test per la caratterizzazione molecolare del tumore per la scelta della farmacoterapia di prima linea è cresciuto sensibilmente nel secondo periodo di analisi. Tra i pazienti trattati con una target therapy, in particolare, coloro che non avevano effettuato un test dell'EGFR sono passati dal 42% nel 2009-2013 all'8% nel 2014-2017, mentre coloro per cui il test è risultato positivo sono passati dal 21% al 75%. Le linee guida AIOM riportano che prima del 2013 il test per la mutazione EGFR doveva essere effettuato solo su pazienti con un NSCLC stadio IIIB/IV (adenocarcinoma o carcinoma a grandi cellule), mentre a partire dal 2014 è stato esteso a qualsiasi stadio.

Sebbene sia stato osservato un andamento crescente nel secondo periodo di analisi, la quasi totalità dei pazienti nella coorte totale di studio non risultava avere effettuato il test dell'ALK (96,1%). Le linee guida riportano che a partire dal 2013 questo test deve essere sempre effettuato nel carcinoma non squamoso. Tuttavia, questo risultato è con ogni probabilità sottostimato a causa della mancanza all'interno della banca dati dell'anatomia patologica di un campo di codifica dedicato per cui è possibile capire se il test è stato effettuato e qual è stato il suo risultato soltanto attraverso quanto riportato nel testo libero di descrizione della diagnosi.

Il confronto tra quanto registrato nel flusso FED con i dati relativi al trattamento farmacologico registrato nel flusso delle SDO e delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (SPA) ha mostrato come la maggior parte dei pazienti per cui non è

stato possibile osservare alcun farmaco registrato in FED aveva in realtà ricevuto una chemioterapia standard non specificata (70,7% nel 2009-2013 e 60,5% nel 2014-2017). Questi due flussi di dati, infatti, permettono di tracciare le procedure di infusione di farmaci neoplastici in ambiente ospedaliero o assimilabile sia durante un ricovero (SDO) sia durante una prestazione ambulatoriale (SPA). Tuttavia, diversamente a quanto accade nel flusso FED, l'informazione registrata in SDO e SPA non permette d'identificare lo specifico farmaco somministrato, distinguendo soltanto tra chemioterapia standard e immunoterapia aspecifica, quest'ultima intesa come qualsiasi farmaco antitumorale a base di anticorpi, sia esso una target therapy (es. bevacizumab) o una immunoterapia (es. nivolumab). Da questo punto di vista, mentre i pazienti in trattamento con TT in entrambi i periodi di osservazione che avevano un record di chemioterapia in SDO o SPA (34,5% nella coorte totale) potrebbero essere stati trattati con bevacizumab in associazione a chemioterapia oppure passati da TT a CT o viceversa, i pazienti con un'infusione d'immunoterapia registrata in SDO e SPA tra il 2009 e il 2013 è verosimile che abbiano ricevuto bevacizumab piuttosto che un farmaco antitumorale immunoterapico propriamente detto, come nivolumab o pembrolizumab, di più recente commercializzazione.

In entrambi i periodi di analisi, la percentuale di donne è risultata lievemente superiore al 50% tra i trattati con target therapy mentre rimaneva tra il 20 e il 30% nelle restanti categorie di trattamento. Tale differenza di genere appare essere riconducibile alla maggiore frequenza di adenocarcinoma nelle donne rispetto agli uomini, un sottotipo di NSCLC per il quale la scelta terapeutica sulla base dei risultati dei test EGFR e ALK è fortemente raccomandata [3]. In particolare, l'adenocarcinoma del polmone è la forma di NSCLC maggiormente diagnosticata nei non fumatori, questi ultimi notoriamente più diffusi tra il genere femminile.

Questa differenza di genere è stata osservata anche dalla distribuzione del trattamento di prima linea nella coorte totale di studio per genere (**Tabella 2**), da cui è risultato che nell'intero periodo di studio i trattati con target therapy sono stati il 4% tra i maschi e il 12% tra le donne.

In particolare, in **Tabella 2** e successive analisi riportate in questa scheda, i pazienti nelle categorie per cui non era stata identificata alcuna farmacoterapia specifica attraverso il registro FED (categorie "non definito" e "deceduti") sono stati riclassificati sulla base di quanto registrato nei flussi SDO e SPA in: "TT o IT ospedaliera", "Radioterapia ospedaliera", "CT ospedaliera", "non trattati" e "deceduti". In caso di *overlap* tra le categorie "TT o IT ospedaliera", "Radioterapia ospedaliera", "CT ospedaliera",

la classificazione è avvenuta dando priorità alla categoria “TT o IT ospedaliera” e successivamente “Radioterapia ospedaliera”. Sebbene l’utilizzo di SDO e SPA fornisca un’informazione meno granulare sui farmaci utilizzati, ha permesso di identificare con una elevata sensibilità i pazienti realmente non trattati e coloro deceduti senza alcun trattamento.

**Tabella 2**  
**Prima linea di trattamento per genere\***

	Maschi (n=581)	Femmine (n=250)
Chemioterapia <sup>1</sup>	113 (19,4)	37 (14,8)
CT ospedaliera <sup>2</sup>	159 (27,4)	65 (26,0)
Target therapy <sup>1</sup>	25 (4,3)	30 (12,0)
Immunoterapia <sup>1</sup>	3 (0,5)	
TT o IT ospedaliera <sup>2</sup>	13 (2,2)	10 (4,0)
Radioterapia ospedaliera <sup>2</sup>	82 (14,1)	29 (11,6)
Non trattati <sup>1,2</sup>	62 (10,7)	24 (9,6)
Deceduti senza trattamento <sup>1,2</sup>	124 (21,3)	55 (22,0)

CT: Chemioterapia standard; TT: Target Therapy; IT: Immunoterapia.

\*I pazienti nelle categorie “non definito” e “deceduti” riportate in Tabella 1, per i quali non era stata osservata alcuna farmacoterapia attraverso il registro dei farmaci erogati direttamente (FED), sono stati riclassificati sulla base di quanto registrato nel flusso delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (SPA) in: “CT ospedaliera”, “Radioterapia ospedaliera”, “TT o IT ospedaliera”, “non trattati” e deceduti”.

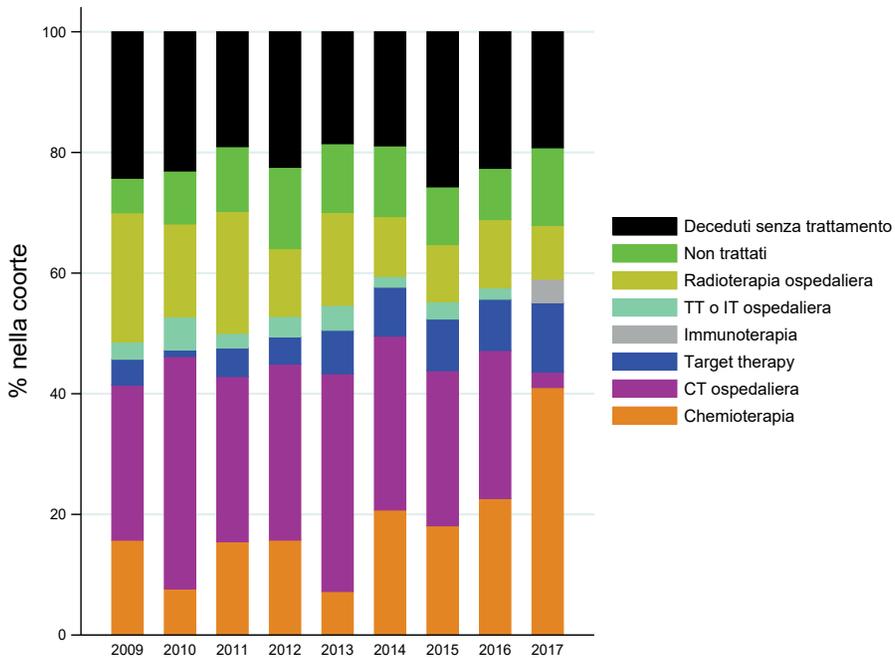
<sup>1</sup>Treatmento identificato attraverso il registro dei farmaci erogati direttamente (FED);

<sup>2</sup>Treatmento identificati attraverso il registro delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) o dell’assistenza specialistica ambulatoriale (SPA).

In **Figura 1** è riportata la distribuzione dei pazienti in prima linea di trattamento per anno di entrata nella coorte e farmacoterapia ricevuta. In particolare, la figura mostra come nel periodo di osservazione la percentuale cumulativa di pazienti trattati con “chemioterapia” e “CT ospedaliera” sia rimasta stabile intorno al 45% durante il periodo di osservazione, mentre i trattati con target therapy o immunoterapia hanno rappresentato una percentuale crescente tra le specifiche farmacoterapie identificate in FED. Tra queste, come mostrato in **Tabella 3**, le più utilizzate sono state gefitinib (n=22) ed erlotinib (n=21). Inoltre, un trattamento con immunoterapia in prima linea registrato in FED è stato osservato solo in tre pazienti, 2 con il nivolumab e 1 con il pembrolizumab. Mentre il pembrolizumab è stato approvato come trattamento di prima linea dell’NSCLC nel dicembre del 2016 (Scheda tecnica pembrolizumab), il nivolumab dovrebbe essere utilizzato solo dopo una precedente chemioterapia. Pertanto, i due casi classificati come in trattamento di prima linea con il nivolumab potrebbero essere relativi a regimi di trattamento ancora sperimentali.

**Figura 1**

**Distribuzione dei pazienti in prima linea di trattamento per anno di entrata nella coorte e farmacoterapia ricevuta\***



CT: Chemioterapia standard; TT: Target Therapy; IT: Immunoterapia.

\*I pazienti nelle categorie "non definito" e "deceduti" riportate in Tabella 1, per i quali non era stata osservata alcuna farmacoterapia attraverso il registro dei farmaci erogati direttamente (FED), sono stati riclassificati sulla base di quanto registrato nel flusso delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (SPA) in: "CT ospedaliera", "Radioterapia ospedaliera", "TT o IT ospedaliera", "non trattati" e "deceduti".

Il limite principale di questo studio è rappresentato dall'assenza di una validazione delle fonti di dato e degli algoritmi utilizzati per la classificazione delle farmacoterapie e di alcune variabili descrittive (es. utilizzo test molecolari, stadio del tumore). Infatti, la qualità e la quantità delle informazioni registrate rispettivamente in AP, FED, SDO e SPA potrebbe essere variata nel periodo di osservazione introducendo una possibile distorsione rispetto all'utilizzo reale delle farmacoterapie disponibili per il trattamento del NSCLC presso l'AOUS. Ulteriori studi saranno necessari per confrontare i risultati ottenuti con altre fonti di dati *real-world*, come ad esempio quelli della farmacia ospedaliera di Siena [6].

**Tabella 3**  
**Prima linea di trattamento per anno di entrata nella coorte\***

Prima linea di trattamento	2009 (n=70)	2010 (n=91)	2011 (n=84)	2012 (n=89)	2013 (n=97)	2014 (n=114)	2015 (n=105)	2016 (n=106)	2017 (n=78)	Totale (n=831)
Chemioterapia <sup>1</sup> , n (%)	11 (15,7)	7 (7,7)	13 (15,5)	14 (15,7)	7 (7,2)	23 (20,7)	19 (18,1)	24 (22,6)	32 (41,0)	150 (18,1)
carboplatino	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	3 (2,8)	11 (14,1)	16 (1,9)
gemcitabina	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (1,0)	4 (3,8)	7 (9,0)	15 (1,8)
pemetrexed	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,1)	1 (1,0)	3 (2,7)	3 (2,9)	8 (7,5)	18 (23,1)	35 (4,2)
vinorelbina	2 (2,9)	2 (2,2)	2 (2,4)	3 (3,4)	3 (3,1)	3 (2,7)	10 (9,5)	5 (4,7)	5 (6,4)	35 (4,2)
cisplatino	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	4 (3,6)	4 (3,8)	6 (5,7)	13 (16,7)	28 (3,4)
etoposide	9 (12,9)	5 (5,5)	10 (11,9)	9 (10,1)	3 (3,1)	13 (11,7)	6 (5,7)	7 (6,6)	0 (0,0)	62 (7,5)
paclitaxel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,6)	2 (0,2)
docetaxel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Target therapy <sup>1</sup> , n (%)	3 (4,3)	1 (1,1)	4 (4,8)	4 (4,5)	7 (7,2)	9 (8,1)	9 (8,6)	9 (8,5)	9 (11,5)	55 (6,6)
afatinib	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,8)	4 (5,1)	8 (1,0)
bevacizumab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
crizotinib	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,3)	3 (0,4)
erlotinib	3 (4,3)	1 (1,1)	2 (2,4)	1 (1,1)	3 (3,1)	3 (2,7)	2 (1,9)	3 (2,8)	3 (3,8)	21 (2,5)
gefitinib	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	3 (3,4)	4 (4,1)	6 (5,4)	5 (4,8)	2 (1,9)	1 (1,3)	22 (2,6)
Immunoterapia <sup>1</sup> , n (%)									3 (3,8)	3 (0,4)
nivolumab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,6)	2 (0,2)
pembrolizumab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,1)
IT o IT ospedaliera <sup>2</sup> , n (%)	2 (2,9)	5 (5,5)	2 (2,4)	3 (3,4)	4 (4,1)	2 (1,8)	3 (2,9)	2 (1,9)	2 (2,6)	23 (2,8)
CT ospedaliera <sup>2</sup> , n (%)	18 (25,7)	35 (38,5)	23 (27,4)	26 (29,2)	35 (36,1)	32 (28,8)	27 (25,7)	26 (24,5)	2 (2,6)	224 (27,0)
Radioterapia ospedaliera <sup>2</sup> , n (%)	15 (21,4)	14 (15,4)	17 (20,2)	10 (11,2)	15 (15,5)	11 (9,9)	10 (9,5)	12 (11,3)	7 (9,0)	111 (13,4)
Non trattati <sup>1,2</sup> , n (%)	4 (5,7)	8 (8,8)	9 (10,7)	12 (13,5)	11 (11,3)	13 (11,7)	10 (9,5)	9 (8,5)	10 (12,8)	86 (10,3)
Deceduti senza trattamento <sup>1,2</sup> , n (%)	17 (24,3)	21 (23,1)	16 (19,0)	20 (22,5)	18 (18,6)	21 (18,9)	27 (25,7)	24 (22,6)	15 (19,2)	179 (21,5)

\*I pazienti nelle categorie "non definito" e "decaduti" riportate in Tabella 1, per i quali non era stata osservata alcuna farmacoterapia attraverso il registro dei farmaci erogati direttamente (FED), sono stati riclassificati sulla base di quanto registrato nel flusso delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (SPA) in: "CT ospedaliera", "Radioterapia ospedaliera", "IT o IT ospedaliera", "IT o IT ospedaliera", "non trattati" e "decaduti".

<sup>1</sup>Trattamento identificato attraverso il registro dei farmaci erogati direttamente (FED);

<sup>2</sup>Trattamento identificato attraverso il registro delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) o dell'assistenza specialistica ambulatoriale (SPA).

CT: Chemioterapia standard; IT: Target Therapy; IT: Immunoterapia; FED: farmaci erogazione diretta; SDO: schede di dimissione ospedaliera; SPA: assistenza specialistica ambulatoriale.

## RISPOSTA

Rispetto al periodo 2009-2013, tra il 2014 e il 2017 vi è stato un maggior ricorso a farmaci innovativi, come target therapy e immunoterapie, per il trattamento di prima linea dei pazienti non operati con NSCLC diagnosticato presso l'AOUS. Concomitantemente è cresciuta la registrazione dell'utilizzo dei test di caratterizzazione molecolare del tumore necessari ad orientare la scelta farmacoteraputica. I pazienti trattati con una target therapy che non avevano un test dell'EGFR registrato nel referto della valutazione anatomo-patologica sono passati dal 42% nel 2009-2013 all'8% nel 2014-2017. I pazienti che hanno ricevuto una terapia target tra il 2014 e il 2017 (9%) sono stati una percentuale doppia rispetto al periodo 2009-2013 (4,4%). Gefitinib (n=22) e erlotinib (n=21) sono state le target therapy più utilizzate. Nel 2017 sono state osservate le prime immunoterapie con nivolumab (n=2) e pembrolizumab (n=1).

## Riferimenti bibliografici

1. World Health Organization, Cancer [cited 2019 Oct 4]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. I numeri del cancro in Italia: 2018. Report AIRTUM
3. Linee guida neoplasie al polmone 2018. Associazione Italiana di Oncologia Medica
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.
5. Yuen E, Louis D, Cisbani L, Rabinowitz C, De Palma R, Maio V, Leoni M, Grilli R. Using administrative data to identify and stage breast cancer cases: implications for assessing quality of care. *Tumori*. 2011 Jul-Aug;97(4):428-35
6. Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Rosa Gini, Andrea Spini, Sandra Donnini, Alessandro Barchielli, Adele Caldarella, Marco Zappa, Cristiana Bellan, Folco Furiesi, Lorenzo Leoncini, Silvano Giorgi, Pietro Rosellini, Alessandra Pascucci, Marina Ziche. Nuovi trattamenti per il tumore polmonare non a piccole cellule: esperienza nell'interpretazione dei dati dei pazienti diagnosticati nell'ospedale di Siena.



**Nel trattamento di procreazione medicalmente assistita, quali sono le scelte tra gonadotropine estrattive e ricombinanti e quale ruolo giocano i biosimilari? Le prescrizioni delle diverse formulazioni dimostrano variazioni temporali e spaziali?**

## **SEZIONE 7**

# **FARMACI PER LA FERTILITÀ**



---

## 7. FARMACI PER LA FERTILITÀ

*Alessandro Cesare Rosa, Valeria Belleudi, Antonio Addis, Marina Davoli, Ursula Kirchmayer - Dipartimento di epidemiologia, ASL Roma1, SSR Lazio  
Andrea Ciardulli - Ospedale Cristo Re, Roma*

### DOMANDA

Nel trattamento di procreazione medicalmente assistita, quali sono le scelte tra gonadotropine estrattive e ricombinanti e quale ruolo giocano i biosimilari? Le prescrizioni delle diverse formulazioni dimostrano variazioni temporali e spaziali?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

Le donne che si sottopongono ad un trattamento di procreazione medicalmente assistita (PMA) vengono trattate con gonadotropine, in particolare mediante la somministrazione di ormone follicolo-stimolante nella fase di stimolazione ovarica.

La disponibilità di diversi tipi di gonadotropina, ricombinante o urinario/estrattivo, e la presenza di una combinazione fissa della modalità ricombinante con lutropina, alimentano la complessità delle scelte di trattamento. La recente disponibilità sul mercato dei farmaci biosimilari ha ulteriormente acceso il dibattito in merito alla sostituzione tra diverse formulazioni e marchi della stessa sostanza.

Numerosi studi clinici e meta-analisi hanno confrontato la tipologia ricombinante rispetto a quella estrattiva in termini di efficacia clinica e sicurezza: le prove suggeriscono profili simili tra le diverse formulazioni. Una revisione Cochrane, che ha incluso 42 trial clinici, non ha evidenziato differenze clinicamente significative tra le diverse formulazioni e suggerisce che la scelta clinica del tipo di gonadotropina debba basarsi sulla disponibilità, la convenienza ed i costi [13]. Questi risultati vengono confermati da un'altra meta-analisi che inoltre evidenzia un rapporto costo-efficacia più favorevole per la modalità estrattiva [8].

In Italia, uno studio prospettico randomizzato ha concluso che l'uso combinato di gonadotropina estrattiva e ricombinante per la stimolazione ovarica migliora la maturità degli ovociti, il clivaggio degli embrioni ed aumenta il tasso di gravidanza e di impianto rispetto alla somministrazione della formulazione ricombinante [12].

Poco si sa sull'utilizzo delle diverse formulazioni nella reale pratica clinica italiana e quali siano i fattori che portano all'uso di ricombinante (originator vs biosimilare), estrattiva o la loro combinazione. Presumibilmente il mercato attuale tende a valorizzare i prodotti ricombinanti rispetto a quelli estrattivi anche a causa delle più agevoli modalità di somministrazione. Tuttavia, la notevole differenza di costi a favore del

prodotto di origine urinaria bilancia di gran lunga, per il Servizio sanitario nazionale (SSN), i vantaggi sopracitati della forma ricombinante.

Il presente studio si pone quindi l'obiettivo di analizzare le prescrizioni di gonadotropine in donne in età fertile a carico dell'SSN nella Regione Lazio nel periodo 2007-2017 col fine di ottenere una descrizione dei pattern prescrittivi e di indagare quali siano i principali fattori predittori, delle diverse scelte di gonadotropina, da parte di medici e pazienti.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

In base ai dati provenienti dagli archivi amministrativi regionali sono state selezionate tutte le prescrizioni di gonadotropine a donne in età fertile negli anni 2007-2017. Per ogni donna assistita nella regione Lazio, vengono identificati i cicli terapeutici a partire dalle date di erogazione dei farmaci in una finestra mobile di 21 giorni (**Tabella 1**). I farmaci attribuiti ad ogni finestra permettono di associare al ciclo, modalità ricombinante, estrattiva o mista (ricombinante + estrattiva). Sono stati identificati 91.582 cicli di trattamento per 37.069 donne con età mediana di 38 anni; i cicli erano nel 51% dei casi ricombinanti, nel 27% estrattivi, nel restante 22% misti (**Figura 1**).

**Tabella1**

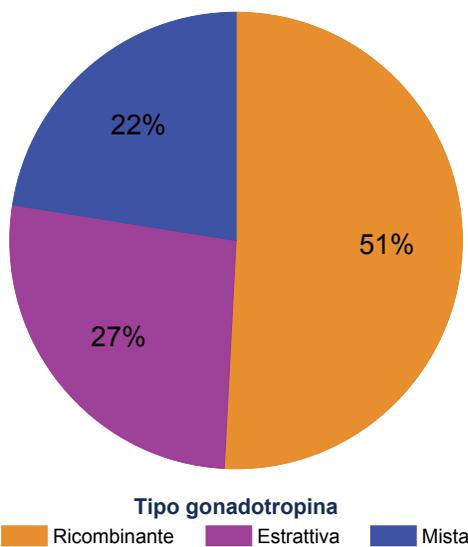
### Selezione dei cicli di trattamento in studio

Prescrizioni ATC: G03GA Lazio 2007-2017		
N soggetti 46.525	N cicli 131.623	N prescrizioni 320.729
Esclusione: non assistiti nel Lazio		
44.649	127.192	311.065
Esclusione: Soggetti di sesso maschile		
40.533	112.452	283.702
Restrizione età 18-45 anni		
39.771	111.232	281.573
Esclusione: somministrazione esclusiva di HCG		
37.942	99.958	266.392
Esclusione di soggetti con più di 9 cicli		
37.069	91.582	244.364

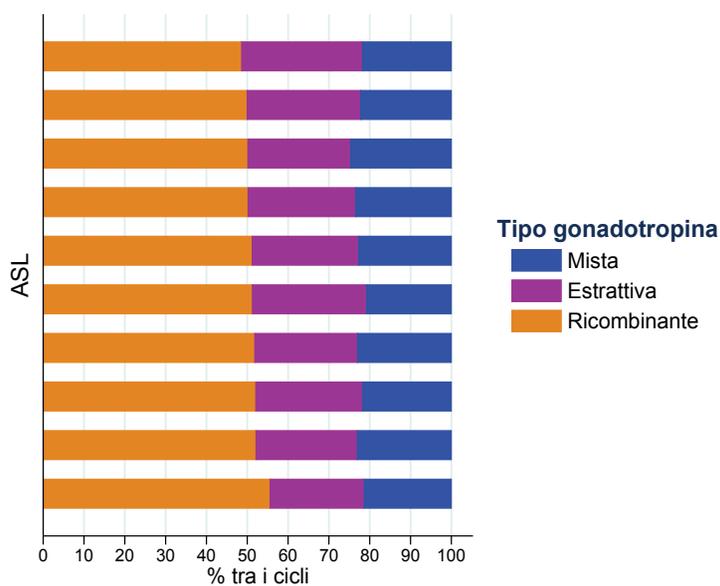
In relazione alle differenti scelte terapeutiche con gonadotropina, è stata valutata la variabilità territoriale (ASL di residenza della donna) e l'andamento temporale.

Per quanto riguarda l'offerta territoriale, si riscontrano diversi range di utilizzo a seconda della tipologia di gonadotropina (ricombinante: 48.6-55.6%; estrattiva: 23.1-29.6%; mista: 20.8-24.7%) (**Figura 2**).

**Figura 1**  
**Distribuzione delle modalità dei cicli inclusi nello studio**

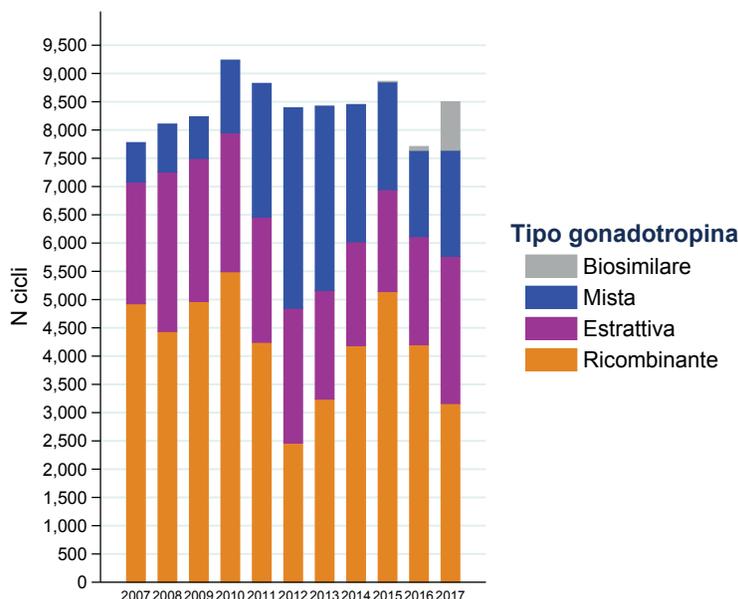


**Figura2**  
**Variabilità dell'uso di gonadotropine tra le ASL di residenza delle donne**



Nel tempo, l'ammontare dei cicli/anno è rimasto relativamente stabile. La modalità ricombinante risulta in crescita, ad eccezione degli anni 2011-2013. Sin dalla autorizzazione alla commercializzazione del primo biosimilare nel 2015, il suo utilizzo mostra un sensibile aumento, raggiungendo l'11,2% del totale dei trattamenti effettuati nel 2017 (Figura 3).

**Figura 3**  
**Trend dell' uso di gonadotropine nel Lazio. 2007-2017**



Seguirà una indagine sui determinanti d'utilizzo e sugli esiti materno-infantili associati alle diverse scelte terapeutiche.

Sarebbe interessante confrontare i dati del Lazio con altre regioni italiane ed integrare i risultati soprattutto per quanto riguarda gli esiti associati ai diversi trattamenti.

Il presente progetto è stato co-finanziato con i fondi del Bando FV AIFA regionale 2012-13-14.

## RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nella pratica clinica si osserva una più alta proporzione di prescrizioni delle formulazioni ricombinanti, con un trend in aumento, dovuto anche alla recente introduzione in commercio del biosimilare ricombinante.

**Riferimenti bibliografici**

1. Balasch J, et al. Suppression of LH during ovarian stimulation: analysing threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Hum Reprod* 2001; 16: 1636-43
2. Balasch J, et al. Ovarian responses to recombinant FSH or HMG in normogonadotrophic women following pituitary desensitization by a depot GnRH agonist for assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 35-42
3. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 2000; 21: 551-83
4. Thomas FH, Vanderhyden BC. Oocyte-granulosa cell interactions during mouse follicular development: regulation of kit ligand expression and its role in oocyte growth. *Reprod Biol Endocrinol* 2006; 4: 19
5. Simoni M, et al. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 1997; 18: 739-73
6. Knight PG, Glister C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 2006; 132: 191-206
7. Al-Inany H, et al. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod* 2003; 18: 305-13
8. Gerli S, et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of HP-human FSH (Fostimon®) versus ricombinante (Gonal-F®) in IVF-ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 520-9
9. Bergh C, et al. Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 1997; 12: 2133-2139
10. Out HJ, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin beta, Puregon) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins. *Fertil Steril* 1997; 68: 138-142
11. Gerli S, et al. Ovulation induction with urinary FSH or recombinant FSH in polycystic ovary syndrome patients: a prospective randomized analysis of cost-effectiveness. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 494-9
12. Pacchiarotti A, et al. Efficacy of a combined protocol of urinary and recombinant follicle-stimulating hormone used for ovarian stimulation of patients undergoing ICSI cycle. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24: 400-5
13. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Vander VeenF, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD005354. DOI: 10.1002/14651858.CD005354.pub2.

