

CONFRONTO DEL PATTERN D'USO E DELLE CARATTERISTICHE DEGLI UTILIZZATORI DI FARMACI BIOLOGICI APPROVATI PER IL TRATTAMENTO DI MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE IMMUNO-MEDIATE NEI TRIAL CLINICI REGISTRATIVI VS. REAL-WORLD SETTING: UNO STUDIO MULTIREGIONALE DAL PROGETTO VALORE

Gruppo di Lavoro del Progetto VALORE, con il contributo del Centro di Coordinamento e le regioni/centri regionali di Farmacovigilanza delle regioni Toscana, Veneto, Lazio, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia-Giulia, Puglia e Sicilia

DOMANDA

Le caratteristiche delle popolazioni arruolate negli studi clinici registrativi rispecchiano le caratteristiche delle popolazioni trattate nella comune pratica clinica?

Qual è la proporzione di soggetti trattati con farmaci biologici per malattie infiammatorie croniche immunomediate in real-word che non sarebbe stata inclusa negli studi clinici registrativi?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Le malattie infiammatorie croniche immunomediate (IMID) comprendono una serie di patologie piuttosto comuni come psoriasi, artrite psoriasica, artrite reumatoide, spondiloartrite e malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI).

Secondo quanto riportato dalle linee guida nazionali ed internazionali, i farmaci biologici rappresentano una valida opzione terapeutica per rallentare o prevenire la progressione dell'infiammazione causata dalle patologie sopracitate qualora i precedenti trattamenti con farmaci convenzionali abbiano dimostrato fallimento terapeutico e/o controindicazioni. I pazienti con IMID, spesso e volentieri, presentano differenti comorbidità, che possono incidere fortemente sulla qualità della vita e sulla mortalità. Per tale ragione, questi pazienti sono generalmente esclusi dagli studi clinici registrativi (RCT), in fase di arruolamento, perché non soddisfano i criteri di eleggibilità (criteri di inclusione ed esclusione) (1).

Ad oggi nessuno studio osservazionale italiano ha confrontato le caratteristiche della popolazione arruolata negli RCT registrativi dei farmaci biologici approvati per il trattamento di IMID rispetto alle caratteristiche della popolazione trattata in real-word (RW).

Con lo scopo ultimo di valutare la generalizzabilità dei risultati dei trial clinici registrativi rispetto alla comune pratica clinica, obiettivo primario del presente studio è stato quello

di confrontare le caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati negli RCT di fase III dei farmaci biologici approvati per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche immunomediate con quelle dei pazienti trattati con gli stessi farmaci biologici in real-world, identificati tramite una rete multiregionale di banche dati amministrative di sette regioni italiane (Toscana, Veneto, Lazio, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia-Giulia, Puglia, Sicilia) dal 2010 al 2020. Obiettivo secondario del suddetto studio è stato quello di valutare la proporzione di pazienti trattati con biologici in real-world, ma che sarebbero risultati non eleggibili al trattamento secondo i criteri di eleggibilità definiti dai singoli RCT registrativi.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Al fine di estrarre le caratteristiche dei pazienti arruolati negli RCT registrativi dei farmaci biologici approvati per il trattamento delle IMID, sono stati presi in considerazione tutti gli RCT registrativi di fase III, riportati negli European Public Assessment Reports (EPAR) disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) fino al 31 dicembre 2020 (2) e registrati su clinicaltrials.gov (3).

Sono state raccolte le caratteristiche degli RCT dei farmaci biologici in studio, comprendenti le informazioni sul numero di pazienti arruolati in ciascuno studio clinico ed il tipo di comparatore valutato, distinguendole per indicazione d'uso; inoltre, sono stati identificati i criteri di inclusione e di esclusione riportati nei singoli studi registrativi per ogni farmaco autorizzato e per ciascuna specifica indicazione d'uso.

Per l'identificazione della popolazione trattata in real-world, invece, sono stati utilizzati i flussi amministrativi, anonimizzati, di sette regioni italiane (Toscana, Veneto, Lazio, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia-Giulia, Puglia e Sicilia), che coprono una popolazione di oltre 29 milioni tra il 2010 ed il 2020 e che partecipano attivamente al progetto “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”, finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco con fondi di Farmacovigilanza Attiva 2012-2014.

Riguardo alla popolazione in studio, dagli RCT sono stati identificati tutti i pazienti con diagnosi di IMID in studio (artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite, psoriasi, Morbo di Crohn, colite ulcerosa); dal network VALORE, invece, sono stati estratti tutti gli utilizzatori incidenti di farmaci biologici approvati per il trattamento delle IMID (nessuna dispensazione pregressa di farmaco biologico in studio rispetto alla data indice (ID)) con almeno un anno di osservazione pre- e post-ID, stratificati per singolo farmaco e per singola indicazione d'uso.

Le specifiche indicazioni d'uso dei biologici in studio sono state identificate da algoritmi precedentemente validati.

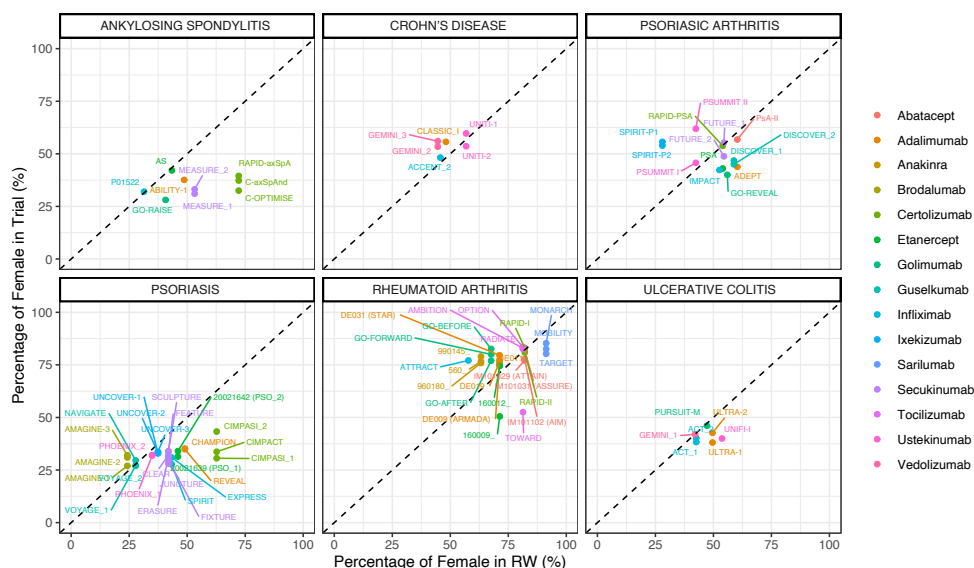
Tutti i farmaci biologici approvati in Italia per il trattamento delle IMID fino al 31 dicembre 2020, quali inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol), inibitori dell'interleuchina (anakinra, tocilizumab, secukinumab, ustekinumab, ixekinumab, brodalumab, sarilumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab), agenti immunosoppressivi selettivi (abatacept e vedolizumab) sono stati inclusi nello studio e codificati utilizzando il sistema di classificazione Anatomico Terapeutico Chimico (ATC) e il codice di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

A fronte di una popolazione totale di oltre 29 milioni di assistiti provenienti da sette regioni italiane (48% della popolazione totale italiana), 88.067 soggetti (0,3%) avevano ricevuto almeno un farmaco biologico approvato per il trattamento delle IMID negli anni 2010-2020. Di questi, 57.208 (64,9%) sono risultati essere nuovi utilizzatori di farmaci biologici con indicazione d'uso per IMID. Dal setting degli studi clinici di fase III, invece, stati arruolati 37.807 utilizzatori di farmaci biologici con IMID.

Sono state confrontate le caratteristiche (es. sesso ed età media) al baseline della popolazione arruolata nei singoli RCT registrativi dei biologici approvati per IMID con le caratteristiche della popolazione trattata in RW, stratificando per singolo principio attivo e indicazione d'uso. Tale analisi ha mostrato che l'uso di biologici era più comune nelle donne affette da artrite reumatoide rispetto agli uomini, senza osservare differenze statisticamente significative tra i due setting (**Figura 1**). Per la maggior parte delle indicazioni d'uso, non si osservavano differenze statisticamente significative tra la proporzione di donne selezionate negli RCT vs il RW, tranne nel caso del certolizumab (RW: 72%; RCTs <38%) e sekukinumab (RW: 53%; RCTs: 32%) utilizzati per il trattamento delle spondiloartriti.

Figura 1

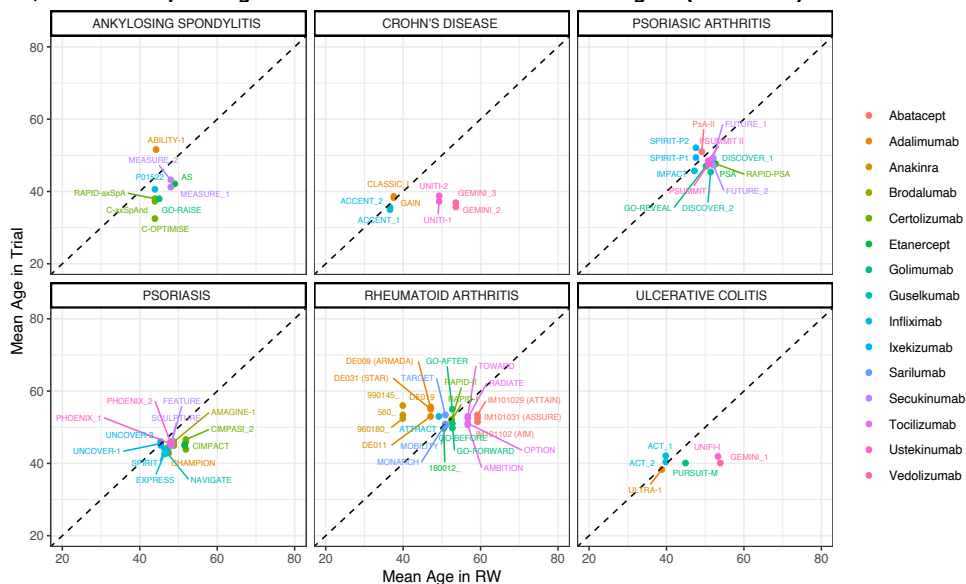
Confronto delle caratteristiche della popolazione arruolata negli RCT vs popolazione trattata in RW, stratificato per singola indicazione d'uso e farmaco biologico (proporzione di donne)



Come atteso, l'analisi sull'età media ha mostrato che gli utilizzatori di biologici trattati per malattie infiammatorie croniche intestinali erano più giovani (<40 anni) rispetto agli utilizzatori di biologici con altre indicazioni d'uso, ad eccezione degli utilizzatori di ustekinumab e vedolizumab in RW, che risultavano avere un'età media maggiore rispetto a quella riportata nei singoli RCT (CD: 55 anni in RW vs 37 anni negli RCT; CU: 57 anni in RW vs 40 anni negli RCT). Relativamente all'artrite reumatoide, psoriasi e artrite psoriasica, complessivamente, non si osservavano differenze statisticamente significative dell'età media dei pazienti arruolati negli RCT registrativi rispetto ai pazienti trattati in RW (**Figura 2**). Nel caso della spondiloartrite, gli utilizzatori di certolizumab pegol trattati in RW presentavano un'età media superiore rispetto ai pazienti arruolati negli RCT di riferimento. Al contrario, nel caso dell'adalimumab, si registrava un'età media inferiore in RW (43 anni) rispetto al RCT Ability-1 (57 anni).

Figura 2

Confronto delle caratteristiche della popolazione arruolata negli RCT vs popolazione trattata in RW, stratificato per singola indicazione d'uso e farmaco biologico (età media)



In funzione dei dati attualmente in nostro possesso, al fine di effettuare un confronto della proporzione di pazienti non eleggibili al trattamento con farmaci biologici negli RCT vs RW, l'analisi è stata condotta con un focus su artrite reumatoide.

E' stata infatti calcolata la proporzione di pazienti trattati con biologici in pratica clinica, ma che non sarebbero stati eleggibili al trattamento con tali farmaci, partendo dai criteri di inclusione ed esclusione definiti dagli stessi RCT.

Come mostrato in **Tabella 1**, in alcuni casi, la proporzione di soggetti non eleggibili al trattamento con biologico è risultata essere molto elevata in RW, come ad esempio per i principi attivi anakinra (52-66%) ed etanercept (43-59%), mentre in altri casi era comparabile o inferiore rispetto al dato riportato nel RCT di riferimento.

Questo potrebbe essere un punto di partenza per definire le categorie di pazienti escluse dall'arruolamento negli studi clinici ma che, di fatto, potrebbero richiedere un monitoraggio rispetto all'assunzione di tali farmaci biologici.

Occorre precisare che le proporzioni di soggetti trattati in RW potevano risultare sottostimate, in quanto, con le fonti dati, ad oggi a disposizione, non tutti i criteri di eleggibilità previsti dagli studi clinici registrativi erano tracciabili.

Tabella 1

Confronto della distribuzione di nuovi utilizzatori di biologici approvati per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche immunomediate non eleggibili al trattamento negli RCT registrativi vs. RW, stratificato per indicazione d'uso e farmaco biologico

		Soggetti screenati negli RCT	Pazienti non eleggibili dagli RCT	Pazienti trattati per IMID in RW	Pazienti trattati in RW e non eleggibili secondo i criteri di eleggibilità riportati negli RCT
		N	N (%)	N	N (%)
ARTRITE REUMATOIDE					
Adalimumab	ARMADA or DE009	336	65 (19)	8.545	1.251 (15)
	DE011	544	283 (52)		2.140 (25)
	DE019(NCT00195702)	619	212 (34)		2.113 (25)
Abatacept	STAR or DE031	756	120 (16)	4.093	1.251 (15)
	AIM(NCT00048568)	738	285 (39)		1.368 (33)
	ATTAIN or IM101029	1.250	519 (42)		65 (2)
	ASSURE (NCT00124982)	1.795	354 (20)		66 (2)
Anakinra	960180	633	**	698	458 (66)
	0560	658	**		364 (52)
	990145	579	**		451 (65)
Certolizumab pegol	RAPID-I (NCT00152386)	950	279 (29)	2.069	728 (35)
	RAPID-II (NCT00175877)	857	238 (28)		101 (5)
Etanercept	160009	246	12 (5)	11.934	7.056 (59)
	160012	596	**		5.105 (43)
Golimumab	GO-FORWARD (NCT00264550)	633	189 (30)	1.705	722 (42)
	GO-AFTER(NCT00299546)	642	181 (28)		19 (1)
	GO-BEFORE (NCT00264537)	637	**		703 (41)
Infliximab	ATTRACT(NCT00269867)	428	**	1.761	955 (54)
Sarilumab	MOBILITY(NCT01061736)	1.675	431 (26)	196	43 (22)
	TARGET(NCT01709578)	1.224	678 (55)		79 (40)
	MONARCH(NCT02332590)	369	171 (46)		72 (37)
Tocilizumab	AMBITION(NCT00109408)	673	**	2.413	790 (38)
	LITHE(NCT00106535)	1.196	**		268 (11)
	OPTION(NCT00106548)	623	189 (30)		21 (1)
	TOWARD (NCT00106574)	1.220	**		899 (37)
	RADIATE(NCT00106522)	499	227 (46)		141 (6)

** Dato non disponibile

RISPOSTA ALLA DOMANDA

In generale, le caratteristiche al baseline dei nuovi utilizzatori di farmaci biologici trattati in real-world erano leggermente diverse da quelle dei pazienti arruolati negli RCT registrativi degli stessi farmaci (es. età media più alta). Un'elevata proporzione di utilizzatori trattati in real-world è risultata essere non eleggibile al trattamento applicando i criteri di inclusione ed esclusione definiti dai singoli RCT registrativi. I distributed multi-database network, come il progetto VALORE, possono rappresentare strumenti utili per esplorare la generalizzabilità dei risultati dai trial clinici registrativi a setting di real-world.

Riferimenti bibliografici

1. Regnault et al. Users of biologics in clinical practice: would they be eligible for phase III clinical studies? Cohort Study in the French Psoriasis Registry PSOBIOTEQ. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(2):293-300.
2. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/european-public-assessment-report> (Accesso verificato il 02/11/2022)
3. ClinicalTrials.gov. Available online: <https://clinicaltrials.gov> (Accesso verificato il 02/11/2022)