
4. FARMACI BIOLOGICI PER L'ARTRITE REUMATOIDE

Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini e Rosa Gini - ARS Toscana

Nicoletta Luciano, Marta Mosca - Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana e Università di Pisa

DOMANDA

Cosa accade ai pazienti con artrite reumatoide quando interrompono il primo farmaco biologico?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria di origine autoimmune che causa dolore, gonfiore, rigidità e perdita della funzione delle articolazioni (NIH, 2017). Sebbene non sia chiara la causa che determina l'alterazione della risposta immunitaria alla base dello sviluppo della patologia, vi è ampio consenso sull'origine autoimmune della malattia per cui le membrane di rivestimento delle articolazioni vengono attaccate dal sistema immunitario provocando una grave alterazione della conformazione e della funzionalità delle parti colpite.

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità, la prevalenza dell'artrite reumatoide nel mondo è tra lo 0,3 e l'1%, con maggiore presenza tra le donne e nell'età avanzata (EpiCentro, 2017).

Vi sono vari livelli di gravità della malattia. In taluni casi i sintomi sono saltuari, per cui si alternano periodi di remissione a periodi d'improvvisa riacutizzazione. In altri casi la malattia colpisce in maniera pressoché continua per tutta la vita, con gravissimi danni alle articolazioni colpite e conseguente peggioramento della qualità della vita (NIH, 2017).

L'approccio farmacoterapeutico ha come obiettivo sia alleviare il dolore (analgesici) e l'infiammazione (corticosteroidi e farmaci anti-infiammatori non steroidei) sia modificare il corso della malattia (farmaci antireumatici modificanti la malattia – DMARDs dall'inglese *disease modifying antirheumatic drugs*) (NIH, 2017). I DMARDs attualmente in commercio possono essere distinti in DMARDs sintetici, o convenzionali, e biologici, di più recente introduzione nella pratica clinica. Questi ultimi sono prodotti attraverso tecniche di ingegneria genetica e vengono generalmente raccomandati in pazienti che non rispondono adeguatamente al trattamento con DMARDs sintetici (SIR, 2011). I farmaci biologici agiscono interrompendo la cascata di eventi che determinano la risposta infiammatoria alla base dell'artrite reumatoide e possono causare una remissione più o meno duratura della malattia. Sulla base dello specifico meccanismo d'azione, i farmaci biologici per l'artrite reumatoide

(bDMARDs) possono essere distinti in due categorie 1) inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale α (anti-TNF α), ovvero infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept, e 2) non-anti TNF α , che include farmaci maggiormente eterogenei tra loro, ovvero abatacept, rituximab, anakinra e tocilizumab.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei bDMARDs, le linee guida della Società italiana di Reumatologia pubblicate nel 2011 raccomandavano gli anti-TNF α come prima linea di trattamento dopo il fallimento dei DMARDs convenzionali (SIR, 2011), riservando i bDMARDs non anti-TNF α in seconda linea; le più recenti linee guida EULAR del 2016 invece in generale pongono sullo stesso piano tutti i bDMARDs e prevedono come prima linea di trattamento anche l'opzione di una nuova categoria di farmaci, i cosiddetti tsDMARDs (*target sintthetic* DMARDs), attualmente rappresentati dagli anti-JAK la cui immissione in commercio è prevista entro qualche mese anche in Italia (EULAR, 2017). L'interruzione della terapia con farmaci biologici è frequente nei pazienti con artrite reumatoide: in alcuni casi la sospensione del farmaco è dettata da una persistente remissione clinica ottenuta; in altri casi, l'interruzione della terapia può essere secondaria all'insorgenza di fenomeni d'intolleranza o fallimento terapeutico primario (non efficacia) o secondario (perdita di efficacia). In questi casi, il ricorso ad un secondo farmaco biologico si rende necessario. Attualmente, non vi è consenso in letteratura su quale sia il miglior approccio per la scelta della terapia biologica di seconda linea per l'artrite reumatoide sebbene la scelta del secondo principio attivo può essere ragionevolmente guidata dal motivo stesso alla base del cambio di terapia. Ad esempio, in caso di una reazione avversa di classe o di fallimento primario del primo biologico potrebbe essere più indicato passare ad una classe di farmaci con meccanismo d'azione differente (*swap* terapeutico), mentre in caso di perdita di efficacia nel tempo la scelta del secondo biologico potrebbe ricadere su un farmaco appartenente alla stessa classe (i.e. *switch* terapeutico).

Da questo punto di vista le evidenze circa l'utilizzo dei biologici per il trattamento dell'artrite reumatoide in Toscana sono ancora carenti, sebbene di recente sia stata eseguita una revisione sistematica che ha consentito di produrre un algoritmo decisionale per guidare le scelte per la seconda linea di terapia (Cantini, 2017).

L'obiettivo del presente studio è stato quello di descrivere l'utilizzo dei bDMARDs nella pratica clinica Toscana con particolare riferimento ai nuovi utilizzatori e alle modalità prescrittive successive all'interruzione del primo farmaco biologico.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per descrivere le modalità d'utilizzo dei farmaci biologici per nuovi trattati toscani con artrite reumatoide sono stati utilizzati i flussi di dati amministrativi della regione Toscana. Attraverso le informazioni registrate nei registri dell'anagrafe degli assistibili e dell'assistenza farmaceutica diretta e per conto, sono stati identificati tutti i soggetti assistibili che tra il 2010 e il 2013 avevano ricevuto almeno un farmaco biologico anti-TNF α tra (i.e. infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept) o non anti-TNF α (i.e. abatacept, rituximab, anakinra e tocilizumab) rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale. Tra questi, sono stati selezionati solo coloro che erano registrati nella banca dati da almeno due anni rispetto alla prima dispensazione di uno qualsiasi di questi farmaci osservata tra il 2010 e il 2013 (data d'ingresso nella coorte). Per selezionare soltanto i pazienti che iniziavano per la prima volta la terapia biologica, sono stati esclusi coloro che avevano ricevuto uno qualsiasi dei farmaci oggetto di studio in qualsiasi momento prima dell'entrata nella coorte o che non avevano una diagnosi di artrite reumatoide registrata nel flusso delle esenzioni dal ticket o nelle schede di dimissione ospedaliera (codice ICD9CM "714") contestualmente o precedentemente all'entrata nella coorte di studio. Successivamente, sono stati selezionati i nuovi utilizzatori di farmaci biologici che potevano essere osservati nei flussi amministrati per almeno 3 anni. I pazienti così selezionati sono stati suddivisi per anno di entrata nella coorte e descritti in termini di età, sesso e prima molecola ricevuta. Sono stati identificati un totale di 1276 pazienti con artrite reumatoide che hanno iniziato il trattamento con un bDMARDs tra il 2010 e il 2013 ([Tabella 1](#)). In linea con le linee guida della Società Italiana di Reumatologia pubblicate a metà del 2011 (SIR, 2011), l'84% di essi aveva ricevuto un anti-TNF α come primo bDMARD. È stato osservato un picco del numero assoluto di nuovi utilizzatori di bDMARD nel 2011. A differenza di quanto osservato per gli anti-TNF α , il numero assoluto di nuovi utilizzatori di non anti-TNF α nell'ultimo anno del periodo di osservazione, il 2013, è stato superiore rispetto a quello osservato nel 2010. In generale, le caratteristiche demografiche dei nuovi utilizzatori di bDMARDs sono risultate in linea con l'epidemiologia della malattia (EpiCentro, 2017), mostrando un'età media di circa 50 anni e un rapporto uomini/donne di 1:3.

Tabella 1. Pazienti con diagnosi di artrite reumatoide che hanno iniziato la terapia con un farmaco biologico tra il 2010 e 2013.

	2010	2011	2012	2013
N ¹	283	466	272	255
Donne, %	75,9	71,9	74,8	76,1
Età media*	49.8	53.1	50.9	52.1
Primo farmaco biologico, n				
Anti-TNF α	268	373	228	203
infliximab	14	49	12	12
adalimumab	86	122	65	61
golimumab	0	16	30	18
etanercept	168	174	91	100
certolizumab	0	16	30	12
Non-anti TNF α	15	93	46	52
abatacept	1	16	11	14
rituximab	5	47	27	19
tocilizumab	5	28	5	13
anakinra	4	2	3	6

¹Nuovi utilizzatori con 3 anni completi di follow-up

*età media calcolata al momento dell'entrata nella coorte (prima dispensazione di un farmaco biologico per l'artrite reumatoide)

Come seconda analisi, i nuovi utilizzatori nella coorte di studio sono stati seguiti per i primi 3 anni di terapia al fine di osservare la percentuale di pazienti persistenti alla terapia con il primo farmaco e le scelte prescrittive in caso di passaggio a un secondo farmaco biologico con o senza la precedente interruzione del primo. In particolare, l'interruzione del trattamento è stato definito come un intervallo di tempo non coperto dalla terapia con un farmaco biologico maggiore di 90 giorni. I giorni coperti dalla terapia corrispondevano al numero di dosi giornaliere dispensate (*Defined Daily Doses* - https://www.whocc.no/atcddd_index/) conteggiati a partire della data di dispensazione del farmaco. Inoltre, i pazienti che iniziavano il trattamento con rituximab sono stati esclusi in quanto la definizione di interruzione adottata non era compatibile con lo schema posologico del farmaco (MabThera®).

Durante i primi 3 anni dall'inizio della terapia con un bDMARD, la percentuale di pazienti (*Tabella 2*) *persistenti al primo farmaco biologico* (i.e. nessuna interruzione o cambio farmaco) è stata pari a 27,2%, con valori pressoché sovrapponibili sia tra i trattati con anti-TNF α sia tra chi aveva iniziato con un non anti-TNF α . I pazienti che cambiavano farmaco senza interruzione del trattamento sono stati il 17,6% mentre i *pazienti non persistenti* (i.e. coloro che avevano interrotto la terapia) sono stati il 55,2%, con una percentuale lievemente maggiore tra chi iniziava con un anti-TNF α (55,7%) rispetto a chi iniziava con un non anti-TNF α (50%).

I pazienti in trattamento iniziale con un anti-TNF α che passavano a un secondo farmaco biologico senza interrompere la terapia (*Tabella 3*) ricevevano un altro anti-TNF α nel 72% dei casi (*Tabella 3*).

Tabella 2 - Modalità di utilizzo dei farmaci biologici¹ per il trattamento dell'artrite reumatoide durante i primi 3 anni di terapia

	Nuovi utilizzatori		
	Totale (1.180)	Anti-TNF α (1.072)	Non-anti TNF α ¹ (108)
1)Pazienti persistenti al 1° farmaco, n (%)	321 (27,2)	290 (27,0)	31 (28,7)
2)Pazienti che cambiano farmaco senza interruzione, n (%)	208 (17,6)	185 (17,3%)	23 (21,3)
3)Pazienti non persistenti, n (%)	651 (55,2)	597 (55,7)	54 (50,0)

Anti-TNF α : infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab.

Non-anti TNF α : abatacept, anakinra, tocilizumab.

¹I pazienti che iniziavano la terapia biologica con rituximab sono stati esclusi dalla coorte perché la definizione di persistenza utilizzata non poteva essere applicata allo schema posologico di questo farmaco (i.e. utilizzo al bisogno).

Tabella 3 - Modalità di utilizzo del secondo farmaco biologico per il trattamento dell'artrite reumatoide¹ nei pazienti che hanno cambiato il farmaco durante primi 3 anni di terapia

	Nuovi utilizzatori		
	Totale (208)	Anti-TNF α (185)	Non-anti TNF α ¹ (23)
Switch, n (%)	150 (72,1)	150 (81,1)	- ²
Swap, n (%)	58 (27,9)	35 (18,9)	23 (100,0)

Anti-TNF α : infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab.

Non-anti TNF α : abatacept, anakinra, tocilizumab.

¹I pazienti che iniziavano la terapia biologica con rituximab sono stati esclusi dalla coorte perché la definizione di persistenza utilizzata non poteva essere applicata allo schema posologico di questo farmaco (i.e. utilizzo al bisogno).

²I farmaci non-anti TNF α hanno tutti meccanismo di azione differente tra loro.

Il 62% dei pazienti non persistenti ri-iniziava la terapia successivamente all'interruzione (Tabella 4) mentre per il restante 38% non è stato osservato l'utilizzo di nessun altro farmaco biologico prima del termine dei 3 anni di osservazione dello studio. In particolare, oltre il 43,5% dei pazienti non persistenti ri-iniziava la terapia con lo stesso farmaco dopo una temporanea sospensione. È probabile che questi pazienti avessero interrotto la terapia a causa di una temporanea remissione della malattia, e che venisse quindi rinnovato il trattamento con un farmaco che si era già mostrato efficace.

Tabella 4 - Modalità di utilizzo dei farmaci biologici per il trattamento dell'artrite reumatoide¹ nei pazienti non persistenti durante primi 3 anni di terapia

	Nuovi utilizzatori		
	Totale (651)	Anti-TNF α (597)	Non-anti TNF α ¹ (54)
Pazienti che non ri-iniziano la terapia biologica, n (%)	248 (38,1)	227 (38,0)	21 (38,9)
Pazienti che ri-iniziano un biologico dopo interruzione, n (%)	403 (61,9)	370 (62)	33 (61,1)
Stesso farmaco, n (%)	283 (43,5)	262 (43,9)	21 (38,9)
Switch, n (%)	60 (9,2)	60 (10,1)	- ²
Swap, n (%)	60 (9,2)	48 (8,0)	12 (22,2)
Pazienti che non ri-iniziano la terapia biologica, n (%)	248 (38,1)	227 (38,0)	21 (38,9)

Anti-TNF α : infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab.

Non-anti TNF α : abatacept, anakinra, tocilizumab.

¹I pazienti che iniziavano la terapia biologica con rituximab sono stati esclusi dalla coorte perché la definizione di persistenza utilizzata non poteva essere applicata allo schema posologico di questo farmaco (i.e. utilizzo al bisogno).

²I farmaci non-anti TNF α hanno tutti meccanismo di azione differente tra loro.

RISPOSTA

Tra il 2010 e il 2013, in Toscana, circa il 27% dei nuovi utilizzatori di un farmaco biologico per l'artrite reumatoide è risultato persistente al trattamento con il primo e unico farmaco ricevuto durante i 3 anni di osservazione. Inoltre, meno del 18% dei nuovi utilizzatori ha cambiato farmaco senza interrompere la terapia, mentre il 55% circa ha interrotto il trattamento. Tra questi ultimi, il 62% ha poi ripreso la terapia con un bDMARD, nella maggior parte dei casi con il farmaco iniziale.

Referenze

1. (NIH, 2017) NIH- National Institutes of Health, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin disease [Ultimo accesso Novembre 2017]. http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Rheumatic_Disease/default.asp
2. (EpiCentro, 2017) EpiCentro - Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica [Ulyimo accesso novembre 2017] <http://www.epicentro.iss.it/problemi/artriti/epid.asp>
3. (SIR, 2011) Società Italiana di Reumatologia – Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology, 2011. <http://www.reumatologia.it/linee-guida-sir.asp>

4. (EULAR, 2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977
5. (Cantini, 2017) Cantini et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 47(2017)183–192
6. (MabThera®) MabThera – Summary of Product Characteristics (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf)