
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 aspecifiche, 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**

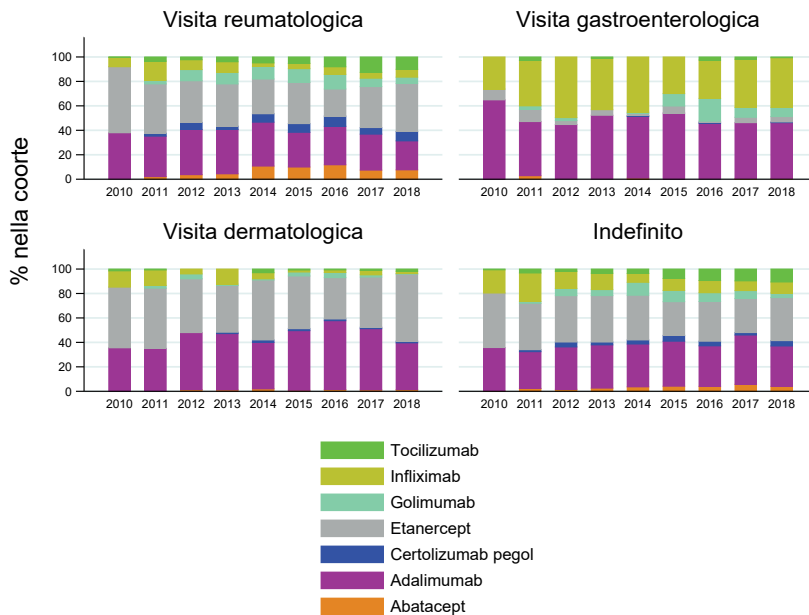
		Visita reumatologica	Visita gastro enterologica	Visita dermatologica	Indefinito	Totale
N		4.062	1.069	1.183	3.525	9.839
Sesso		2.679 (66,0)	451 (42,2)	544 (46,0)	1.996 (56,6)	5.670 (57,6)
Età media		53,2	42,8	50,6	51,4	51,1
Classe di età	0-17	143 (3,5)	64 (6,0)	31 (2,6)	140 (4,0)	378 (3,8)
	18-44	965 (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)
	A0UP	639 (15,7)	205 (19,2)	127 (10,7)		971 (9,9)
	A0US	968 (23,8)	38 (3,6)	72 (6,1)		1.078 (11,0)
	A0UC	629 (15,5)	474 (44,3)			1.103 (11,2)
	A0U 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



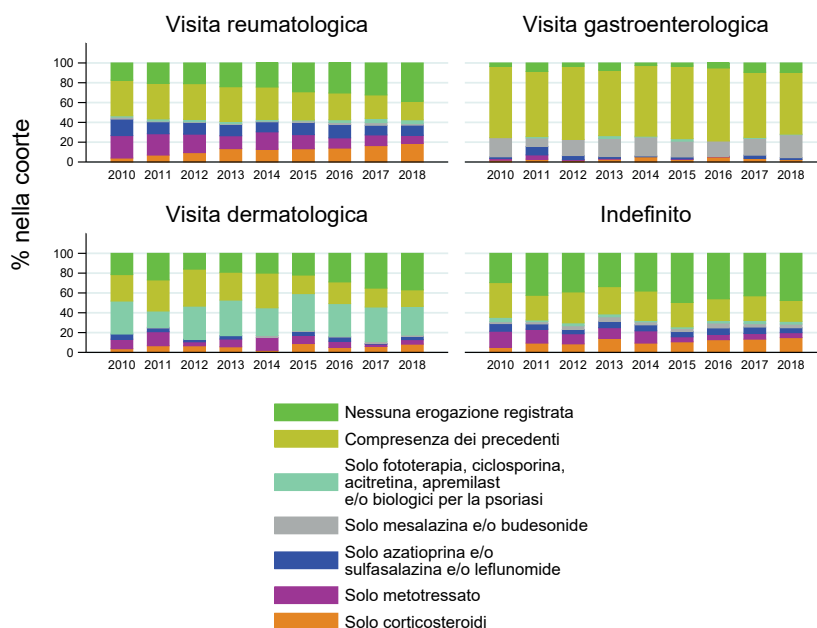
Terapie di prima linea

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 linea¹.

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>