

6. USO ONCOEMATOLOGICO DI RITUXIMAB

Giuseppe Roberto, Rosa Gini, Claudia Bartolini - ARS Toscana

Sandra Donnini, Marina Ziche, Andrea Spini, Valentino Moscatelli - Università di Siena

Monica Bocchia, Alberto Fabbri - Università di Siena e Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Alessandro Barchielli - Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica

DOMANDA

Come viene utilizzato il rituximab nel primo anno di cura dei pazienti con patologie oncoematologiche?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il rituximab è un anticorpo monoclonale attualmente autorizzato per il trattamento di neoplasie ematologiche (linfoma non-Hodgkin, leucemia linfatica cronica), malattie autoimmuni (artrite reumatoide) e alcuni tipi di vasculiti (MabThera®). Il meccanismo d'azione cui si deve l'efficacia terapeutica di questo farmaco si basa sulla deplezione dei linfociti B mediata dal legame selettivo dei recettori CD20 espressi da queste cellule.

Per il trattamento delle varie forme di linfoma non-Hodgkin per cui il rituximab è indicato si raccomanda la somministrazione di 375 mg/m² di superficie corporea sia per il trattamento d'induzione sia per il mantenimento, mentre il numero totale di somministrazioni può variare tra 4 e 12 a seconda dello specifico sotto-tipo di linfoma non-Hodgkin da trattare. Nel caso della leucemia linfatica cronica il dosaggio raccomandato è di 375 mg/m² di superficie corporea somministrato il al primo ciclo di trattamento seguito da 500 mg/m² di superficie corporea per i cicli successivi, per un totale di 6 cicli (MabThera®).

Ad oggi, le evidenze di natura osservazionale circa l'utilizzo di rituximab nella pratica clinica reale sono limitate, particolarmente per quanto riguarda l'utilizzo in ampi campioni di pazienti con patologie oncoematologiche per cui questo farmaco è indicato (Kavcic, 2013). Ciò è in buona parte da ricondursi all'uso esclusivo di rituximab in ambiente ospedaliero o ad esso assimilabile dove le grandi banche dati elettroniche generalmente utilizzate per studiare i farmaci all'interno di grandi popolazioni, come ad esempio i flussi amministrativi, non sono in grado di tracciare l'utilizzo dei farmaci a livello di paziente e/o d'indicazione d'uso in maniera accurata.

Il monitoraggio della farmacoutilizzazione nella pratica clinica è fondamentale per generare evidenze utili a indirizzare medici e pazienti verso comportamenti di maggiore appropriatezza prescrittiva e di consumo, fornendo inoltre le basi per contestualizzare e quantificare l'entità di possibili problematiche associate all'uso dei farmaci stessi (Wettermark, 2016). Nel caso dei farmaci oncologici come il rituximab, ciò diviene ancora più rilevante non solo dal punto di vista del paziente, vista la gravità delle patologie trattate e dei possibili effetti avversi associati alla terapia stessa, ma anche ai fini della sostenibilità del servizio sanitario, a causa degli elevati costi associati al trattamento con questo farmaco.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di descrivere l'utilizzo di rituximab per indicazioni oncoematologiche nei pazienti afferenti l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (AUOS) sperimentando la possibilità di utilizzare in maniera combinata le informazioni contenute nei flussi di dati amministrativi regionali a disposizione di ARS e la banca dati della Farmacia Ospedaliera di Siena.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Previa autorizzazione del comitato etico dell'Area Vasta Sud-Est, sono state estratte le informazioni registrate nella banca dati della Farmacia Ospedaliera di Siena e relative ai pazienti maggiorenni con almeno una somministrazione di rituximab nei reparti di ematologia o oncologia. L'Ente di Supporto Tecnico Amministrativo Regionale (ESTAR) ha attribuito a ciascuno dei pazienti l'identificativo anonimo regionale, permettendo così di agganciare le informazioni contenute nella banca dati amministrativa regionale a disposizione di ARS.

Per descrivere le modalità di utilizzo di rituximab per indicazioni oncoematologiche durante il primo anno di trattamento presso l'AUOS sono stati identificati i nuovi utilizzatori di rituximab la data della prima somministrazione registrata nella banca dati della farmacia ospedaliera (entrata nella coorte) era compresa tra l'1 gennaio 2012 e il 30 giugno 2016. Su un totale di 317 nuovi utilizzatori di rituximab, attraverso l'utilizzo dei flussi amministrativi, è stato possibile identificare 210 pazienti trattati presso l'AUOS per almeno un intero anno, descrivendo anche i motivi di uscita dal *follow-up* (Tabella 1). In particolare, sono stati esclusi i pazienti che durante il primo anno di terapia sono deceduti (11,4%), emigrati in un'altra regione (1,9%) o ricoverati in un altro ospedale (0,6%).

Tabella 1 - Motivo di uscita dal follow-up durante il primo anno di trattamento con rituximab

	Indicazione d'uso			Totale
	Linfoma non Hodgkin (248)	Leucemia linfatica cronica (44)	Altro (25 ²)	
Nuovi utilizzatori ¹	248	44	25*	317
Nuovi utilizzatori con <1 anno di follow-up, n (%)	83 (33,5)	16 (36,4)	8 (32,0)	107(33,8)
Morte	31 (12,5)	5 (11,4)	-	36 (11,4)
Emigrazione	5 (2,0)	1 (2,3)	-	6 (1,9)
Ricovero in altro ospedale	2 (0,8)	-	-	2 (0,6)
Fine periodo di studio (30/06/2016)	45 (18,2)	10 (22,7)	8 (32,0)	66 (20,9)
Nuovi utilizzatori con 1 anno di follow-up, n (%)	165 (66,5)	28 (63,6)	17 (68,0)	210 (66,2)

¹ Nessuna somministrazione di rituximab registrata nella banca dati della Farmacia Ospedaliera di Siena fino all'1/1/2009 o nei flussi amministrativi regionali per almeno un anno prima dell'entrata nella coorte.

² Altro: Varie Ematologiche (16), porpora trombocitopenia idiopatica in pazienti ad alto rischio emorragico o prima intervento chirurgico (9)

È stato successivamente descritto l'utilizzo di rituximab durante il primo anno di terapia nei pazienti trattati presso l'AUOS. A tale scopo sono state utilizzate le informazioni registrate nella banca dati della Farmacia Ospedaliera di Siena (Tabella 2). Ciò ha permesso innanzitutto di suddividere gli utilizzatori sulla base dell'indicazione per cui avevo ricevuto il farmaco. L'indicazione d'uso, infatti, non è registrata nei flussi amministrativi e viene generalmente ricavata, quando possibile, in maniera indiretta (es. ricoveri ospedalieri). Dei 210 nuovi utilizzatori con un intero anno di *follow-up*, 165 avevano ricevuto rituximab per il trattamento del linfoma non-Hodgkin, 28 per leucemia linfatica cronica e 17 per altre indicazioni.

Tabella 2 - Caratterizzazione dei nuovi utilizzatori di rituximab con almeno un intero anno di follow-up

	Indicazione d'uso			
	Linfoma non Hodgkin (n=165)	Leucemia linfatica cronica (n=28)	Altro (n=17*)	Totale (n=210)
Rapporto uomini/donne	1,1	3	0,4	1,1
Età media	65,2	69,9	41,9	63,9
Donne	67,1	66,0	43,9	64,2
Uomini	63,4	71,2	37,5	63,7
Classi d'età, n (%)				
18-44	12 (7,5)	-	9 (52,9)	21 (10,0)
45-64	50 (30,3)	7 (25,0)	7 (41,2)	64 (30,5)
65+	103 (62,5)	21 (75,0)	1 (5,5)	125 (59,5)
Durata media follow-up, giorni (intervallo)	939,7 (368 - 1619)	908,6 (378 - 1448)	1022,1 (506 - 1581)	942,2 (368 - 1619)
Somministrazioni per paziente nel primo anno di trattamento				
Media (intervallo)	6,6 (1-11)	5,7 (1-8)	4,4 (4-7)	6,3 (1-11)
Numero somministrazioni, n (%)				
1-2	8 (4,8)	1 (3,6)	-	8 (4,3)
3-4	25 (15,2)	5 (17,9)	15 (88,2)	45 (21,4)
5-8	114 (69,1)	22 (78,6)	2 (11,7)	138 (65,7)
8+	18 (10,9)	-	-	18 (8,6)
Dose media somministrata, mg	662,8	785,7	613,2	675,1
1ª dose	648,6	673,1	605,5	648,4
Dosi successive alla 1ª	663,6	809,8	615,6	678,9
Linea di trattamento				
1ª	159 (96,3)	26 (92,8)	17 (100,0)	202 (96,2)
2ª	6 (3,7)	2 (7,2)	-	8 (3,8)

* Altro: Varie Ematologiche (16), trombocitopenia idiopatica in pazienti ad alto rischio emorragico o prima intervento chirurgico (1)

Le caratteristiche pazienti in termini di sesso ed età al momento della prima somministrazione sono risultate essere in linea con l'epidemiologia delle rispettive indicazioni per cui il farmaco era utilizzato (*Cancer Research UK, Union for International Cancer Control, 2014*). Nello specifico, il rapporto uomini/donne nei nuovi trattati per linfoma non-Hodgkin era pari a 1,1 e il 62,5% aveva ≥ 65 anni, mentre nel gruppo dei pazienti con leucemia linfatica cronica gli uomini erano in rapporto 3:1 rispetto alle donne e il 75% dei pazienti aveva ≥ 65 anni.

Per quanto riguarda l'utilizzo del rituximab nei nuovi trattati afferenti presso l'AUOS, la quasi totalità dei pazienti riceveva il farmaco come prima linea di trattamento (NICE, ESMO, 2015).

Come atteso dallo schema posologico raccomandato nella scheda tecnica del farmaco, la maggior parte dei pazienti sia con linfoma non-Hodgkin (69,1%) sia con leucemia linfatica cronica (78,6%) dei trattati riceveva tra 5 e 8 somministrazioni. Allo stesso modo è da considerarsi attesa l'assenza di pazienti con più di 8 somministrazioni durante il primo anno di terapia tra i trattati per leucemia linfatica cronica.

I nuovi utilizzatori con 1 o 2 somministrazioni nel primo anno di trattamento erano in numero trascurabile. Sebbene le cause di tale sottotrattamento non erano tra gli obiettivi di questo studio, esse sono verosimilmente da ricercarsi nella possibile insorgenza di fenomeni di tossicità come reazioni avverse gravi su base immunitaria.

Anche la differenza tra la dose media alla prima somministrata vs le successive è apparso rispecchiare le raccomandazioni d'uso. Soltanto nei nuovi utilizzatori con leucemia linfatica cronica, infatti, è stato osservato un evidente incremento della dose media nelle somministrazioni successive alla prima (673,1 vs 809,8 mg).

Oltre a fornire un quadro generale dell'utilizzo di rituximab per indicazioni oncoematologiche nei pazienti trattati presso l'AUOS, l'utilizzo combinato di della banca dati della Farmacia ospedaliera di Siena con i flussi di dati amministrativi regionali ha permesso anche di stimare l'accuratezza dei flussi di dati amministrativi regionali nel tracciare l'utilizzo di rituximab utilizzando le informazioni registrate nella banca dati della Farmacia ospedaliera di Siena come gold standard (Bartolini, 2017). In particolare, è stato osservato flussi di dati amministrativi regionali identifichino con elevata sensibilità i pazienti trattati con rituximab presso l'AUOS (i.e. 96%), sebbene sottostimino il numero totale di somministrazioni identificandone soltanto il 70%, prevalentemente a causa dell'impossibilità di tracciare l'uso del farmaco in regime di ricovero. Ciò conferma ulteriormente il valore aggiunto derivante dall'utilizzo combinato delle due fonti, le quali, fornendo informazioni complementari tra loro, permettendo da un lato di seguire il paziente anche fuori dall'AUOS e dall'altro di tracciare anche l'utilizzo del farmaco in regime di ricovero.

RISPOSTA

I risultati ottenuti dal presente studio suggeriscono che, durante il periodo di osservazione in analisi, le modalità di utilizzo del rituximab per il trattamento della leucemia linfatica cronica e il linfoma non-Hodgkin nei pazienti trattati presso l'AUOS sono state in linea con le attuali raccomandazioni e linee guida di trattamento. L'uso combinato dei flussi amministrativi regionali con le banche dati intra-ospedaliere esistenti, come quelle della Farmacia ospedaliera di Siena, si è dimostrato uno strumento estremamente promettente per il monitoraggio di farmaci ad uso ospedaliero come il rituximab. Sulla base di questa prima esperienza, è auspicabile lo svolgimento di ulteriori studi per esplorare la possibilità di riutilizzare altre fonti di dati informatizzati intra-ospedaliere (es. anatomia patologica, cartelle, cliniche elettroniche), provenienti non soltanto dall'AUOS. Ciò permetterà di monitorare l'utilizzo dei farmaci oncologici a uso ospedaliero nella reale pratica clinica all'interno di ampie popolazioni e in associazione a esiti clinici a lungo termine.

Referenze

- (MabThera®) MabThera – Summary of Product Characteristics (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf)
- (Kavcic, 2013) Kavcic et al. Leveraging Administrative Data to Monitor Rituximab Use in 2875 Patients at 42 Freestanding Children's Hospitals across the United States. *J Pediatr.* 2013 June ; 162(6): 1252–1258.e1.
- (Wettermark, 2016) B. Wettermark, M. Elseviers, A B Almarsdóttir, M. Andersen, R. Benko, Marion Bennie et al. Introduction to drug utilization research. <https://www.pharmacoepi.org/pub/be6e050a-b69c-2a74-4c4a-4cf8f3dae421>
- (Cancer Research UK) Cancer Research UK - Non-Hodgkin lymphoma incidence statistics. (<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/incidence>)
- (Union for International Cancer Control, 2014) Union for International Cancer Control. 2014 Review Chronic Lymphocytic Leukemia of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines (http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/CLL.pdf?ua=1)
- (NICE) National institute for Health and Care Excellence. Non-hodgkin lymphoma: diagnosis and management. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/chapter/Recommendations>)
- (ESMO, 2015) B. Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015
- (Bartolini, 2017) C. Bartolini, et al. Validazione dell'utilizzo di banche dati amministrative per studi di farmaco utilizzazione in terapie oncologiche XLI CONGRESSO Associazione Italiana di Epidemiologia 26 Ottobre 2017 [Poster].