
TRAJETTORIE DI TRATTAMENTO DEI FARMACI BIOLOGICI PER LA PSORIASI

*Sabrina Giometto, Marco Conte, Agata Janowska, Valentina Dini, Marco Romanelli, Corrado Blandizzi, Marco Tuccori, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa
Rosa Gini, Agenzia regionale di sanità della Toscana*

DOMANDA

Quali e quante sono state le traiettorie di utilizzo dei farmaci biologici nei pazienti con psoriasi in Toscana nell'arco degli ultimi 10 anni? Quali sono le caratteristiche dei pazienti che hanno seguito ciascuna traiettoria di utilizzo?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La psoriasi è una malattia autoimmune della pelle che comprende molti fenotipi clinici distinti, tutti caratterizzati da lesioni cutanee rosse, secche, pruriginose e squamose [1]. In Italia, la prevalenza della psoriasi varia dall' 1% al 4% [2].

La psoriasi è associata a numerose comorbidità quali, malattie cardiovascolari, malattie depressive e artrite psoriasica [3]. Inoltre, causa una notevole disabilità psicosociale e ha un impatto importante sulla qualità della vita dei pazienti [4]. Infine, il costo per i pazienti e i sistemi sanitari è elevato [5]. Tutto ciò è legato al fatto che, sebbene la psoriasi sia stata ampiamente studiata, rimane una malattia i cui sintomi possono essere trattati ma da cui non si può attualmente guarire [6].

In quest'ottica la gestione farmacologica della patologia psoriasica svolge un ruolo centrale nella sua storia naturale [7]. Le forme lievi di malattia sono normalmente trattate con farmaci topici (a base di derivati della vitamina A e D, corticosteroidi) oppure con il trattamento P-UVA (basato sull'assunzione orale di psoraleni seguita da esposizione a radiazioni UVA) [8–11].

Nei casi moderati-gravi il trattamento è sistemico e prevede, come prima linea, l'utilizzo di DMARDs convenzionali (ovvero farmaci antireumatici modificatori del decorso della malattia quali metotrexato, ciclosporina e tacrolimus) [12] oppure il trattamento con farmaci biologici, in caso di mancanza di efficacia o intolleranza dei farmaci di prima linea.

Esistono molte famiglie di farmaci biologici sistemici e la loro classificazione si basa sui loro bersagli molecolari: anti-TNF alfa (adalimumab, infliximab, etanercept), anti-IL-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17 (brodalumab, ixekizumab, secukinumab) e anti-IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) [13]. Non c'è consenso su quale trattamento biologico debba essere scelto, e la scelta dovrebbe essere basata sulle caratteristiche dei pazienti.

L'aderenza alle terapie biologiche è stimata variare tra 40% e 80% [14–16]. I metodi più frequentemente utilizzati per stimare l'aderenza, quale ad esempio il “proportion of days covered” (PDC) non sono in grado di misurare le variazioni nel tempo dell'aderenza medesima [17]. Al contrario, il metodo sviluppato da Leffondrè [18] e da Sylvestre [19] è un metodo che permette di valutare la natura dinamica dell'aderenza al trattamento farmacologico e di raggruppare individui che hanno modelli di trattamento longitudinale simili, denominati *traiettorie di utilizzo*. In altre parole, una traiettoria è una tipologia di sequenza di livelli di aderenza alla terapia, comprese eventuali interruzioni e riprese.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo classificato i farmaci biologici per la psoriasi in: anti-TNF alfa (adalimumab, infliximab, etanercept), anti-IL-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17 (secukinumab)

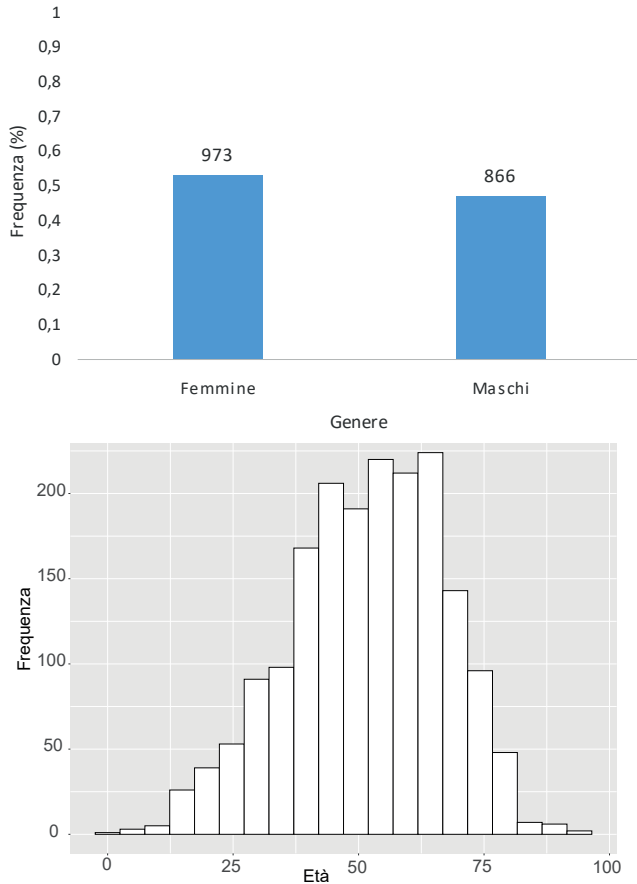
Altri farmaci biologici sono indicati per la psoriasi (gli anti-IL-17, brodalumab, ixekizumab, e gli anti-IL-23, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) ma hanno avuto autorizzazione alla rimborsabilità in Italia in un periodo successivo al periodo di studio e non sono stati considerati.

Abbiamo estratto tutte le prime prescrizioni erogate tra il 2011 e il 2016; la data e il farmaco osservati in questa prima prescrizione sono stati definiti, rispettivamente come data indice e 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). A partire da questa coorte di pazienti, abbiamo selezionato coloro che avevano una registrazione di diagnosi di psoriasi (identificata tramite accesso in pronto soccorso o in ospedale, o tramite esenzione) in un periodo di tempo compreso tra cinque anni prima e un anno dopo la data indice, oppure coloro che avevano almeno una visita dermatologica registrata un anno prima o dopo la data indice. Tra questi pazienti abbiamo incluso nello studio solo coloro che avevano almeno tre anni di osservazione dopo la data indice (follow-up).

Abbiamo identificato 7.062 pazienti con una prima prescrizione di farmaco biologico per la psoriasi tra il 2011 e il 2016. Dopo aver escluso gli identificativi non registrati nell'anagrafe toscana (20,5%) e i pazienti che non avevano almeno un anno di look-back (2,3%), abbiamo individuato 5.453 pazienti (77,2%). Tra i 5.453 pazienti, 1.880 (34,5%) avevano una registrazione di diagnosi di psoriasi (1.109, 20,3%) o di visita dermatologica (1.165, 21,4%). Dopo aver considerato i soli soggetti seguiti per almeno 3 anni (5.307, 97,3%) abbiamo incluso nell'analisi 1.839 pazienti (26,0% dei primi utilizzatori dei farmaci in studio tra il 2011 e il 2016).

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

Figura 1
Distribuzione dei pazienti inclusi per genere ed età



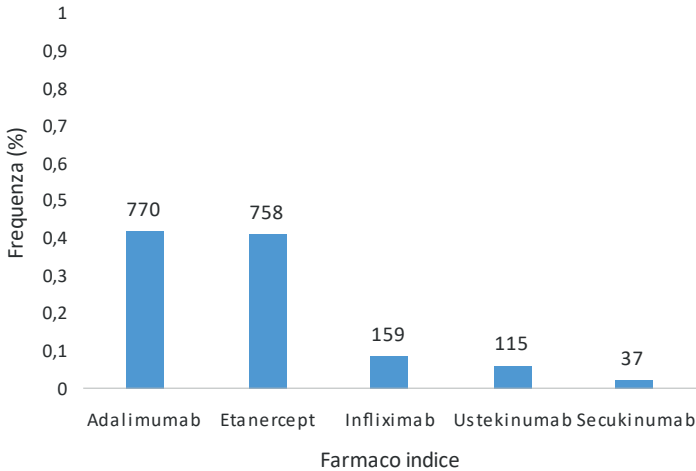
Nell'anno precedente la data indice (periodo di look-back), i pazienti hanno avuto un numero mediano di visite dermatologiche di 2, il 33,4% presenta altre malattie infiammatorie immuno-mediate, mentre il 61,8% non presenta alcuna delle comorbidità considerate; la maggior parte dei pazienti ha utilizzato almeno un farmaco tra quelli considerati (90,6%) e in particolare farmaci non biologici per la psoriasi (62,5%), antinfiammatori non-steroidi (52,7%) e glucocorticoidi (52,4%). Il 37,5% dei soggetti non ha utilizzato alcun farmaco non biologico per il trattamento della psoriasi (**Tabella 1**).

Tabella 1**Descrizione della coorte nel periodo di look-back**

	N (%)
Totale pazienti	1839
Numero di visite dermatologiche	
Media (deviazione standard)	3,7 (3,7)
Mediana (range interquartile)	2 (4)
Comorbidità	
Patologia polmonare	24 (1,3)
Infarto del miocardio	4 (0,2)
Altri disturbi cardiovascolari	37 (2,0)
Ictus	11 (0,6)
Ipertensione	59 (3,2)
Diabete	36 (2,0)
Fratture	16 (0,9)
Depressione	8 (0,4)
Ulcera gastrointestinale	0 (0,0)
Altri disturbi gastrointestinali	8 (0,4)
Sindrome di Sjogren's	1 (0,1)
Noduli reumatoidi	0 (0,0)
Patologia polmonare reumatoide	4 (0,2)
Sindrome di Felty	0 (0,0)
Miopia	1 (0,1)
Polineuropatia	0 (0,0)
Altre malattie infiammatorie immuno-mediate	614 (33,4)
Cancro	39 (2,1)
Nessuna ^a	1137 (61,8)
Terapie non biologiche	
Farmaci non biologici per la psoriasi	1148 (62,5)
Acitretina	113 (6,1)
Antipsoriasici per uso topico	480 (26,1)
Apremilast	0 (0,0)
Ciclosporina	276 (15,0)
Metotrexato	713 (38,8)
Psoraleni per uso sistemico	0 (0,0)
Psoraleni per uso topico	0 (0,0)
Retinoidi	113 (6,1)
Nessuno ^b	690 (37,5)
Glucocorticoidi	963 (52,4)
Antinfiammatori non-steroidi	968 (52,7)
Analgesici oppioidi	391 (21,3)
Analgesici non oppioidi	4 (0,2)
Nessuno ^c	173 (9,4)

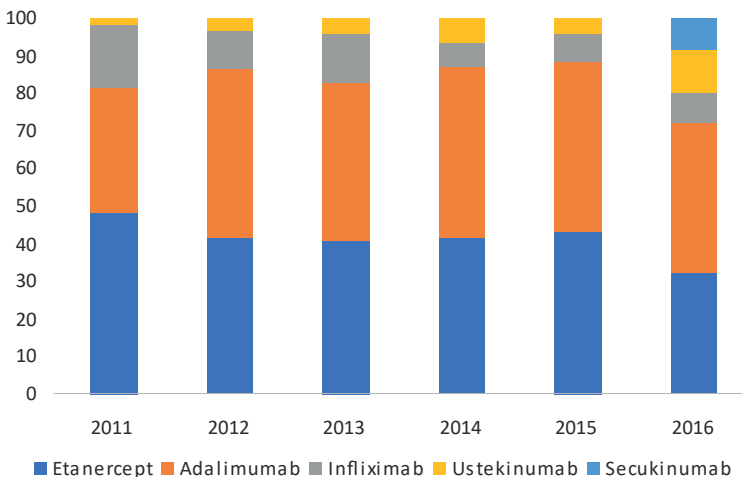
^a nessuna delle precedenti comorbidità.^b nessuno dei precedenti farmaci non biologici per la psoriasi.^c nessuno dei precedenti farmaci tra: farmaci non biologici per la psoriasi, glucocorticoidi, antinfiammatori non-steroidi, analgesici oppioidi e analgesici non oppioidi.

Figura 2
Distribuzione del farmaco indice nella coorte



Il farmaco biologico per la psoriasi più frequentemente utilizzato tra il 2011 e il 2016 in Toscana è stato adalimumab (41,9%), seguito da etanercept (41,2%, **Figura 2**). Infliximab, ustekinumab e sekukinumab sono stati utilizzati in meno del 10% dei pazienti. Adalimumab e etanercept hanno avuto una distribuzione di utilizzo uniforme negli anni, mentre la dispensazione di infliximab si è ridotta e quella di ustekinumab aumentata; sekukinumab è stato ammesso alla rimborsabilità nel 2016 (**Figura 3**).

Figura 3
Distribuzione farmaco indice stratificata per anno indice



Tutti i pazienti sono stati osservati dalla data indice per tre anni o fino al primo evento tra decesso, cancro o gravidanza. Si è quindi proceduto al calcolo dell'aderenza trimestrale (non cumulata), ottenuta come rapporto tra il numero di giorni del trimestre in cui il paziente è stato trattato e il numero totale di giorni compresi nell'intervallo trimestrale. Il numero di giorni in cui il paziente è stato trattato stimato tramite il numero di dosi giornaliere erogate, prendendo come dose giornaliera la misura standard dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Per ogni paziente sono stati calcolati i 12 valori di aderenza corrispondenti ai 12 trimestri che componevano i tre anni di osservazione. I pazienti sono stati raggruppati in base alle traiettorie di utilizzo del farmaco nei 12 trimestri adottando il metodo elaborato da Leffondrè e da Sylvestre. Il metodo prevede una procedura in tre passi: 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. Il metodo prescelto per stabilire il numero di *cluster* da individuare è stato quello basato sull'algoritmo *k-means* che prevede un sistema iterativo di assegnazione delle osservazioni al *cluster* più "vicino" scegliendo come centroidi iniziali *k* punti casuali e modificandoli ad ogni iterazione ricalcolando il valore medio per ogni *cluster*. Per questa procedura è stato utilizzato il pacchetto *traj* di R [20]. Il *k* iniziale è stato scelto sulla base di 30 indicatori calcolati dal pacchetto di R *NbClust* [21], 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.

Alla luce di quanto descritto, è stato selezionato il modello a due traiettorie di trattamento (**Figura 4**). La traiettoria più numerosa include 1.625 individui ed è caratterizzata da una diminuzione lieve e costante nel tempo dell'aderenza (gruppo degli alto-aderenti): si passa dal 93% nei primi tre mesi al 60% negli ultimi tre. La traiettoria meno numerosa include 197 individui con una drastica riduzione dell'aderenza nei primi sei mesi (gruppo dei basso-aderenti): si passa dal 72% nei primi tre mesi al 29% nei successivi tre fino a raggiungere un'aderenza prossima allo zero dopo i primi nove mesi dall'inizio del trattamento con biologico.

Le due traiettorie sono state confrontate in base alle caratteristiche dei pazienti (**Tabella 2**).

Si è osservata una differenza statisticamente significativa in termini di genere ed età: i maschi e i pazienti con un'età media meno elevata sono maggiormente

rappresentati nella traiettoria degli alto-aderenti (48,5% di maschi rispetto al 36,0% dei basso-aderenti, età media di 51,1 anni rispetto a 55,3 anni). Rispetto alle terapie farmacologiche utilizzate nell'anno precedente il primo farmaco biologico (periodo di look-back), si è osservato un significativo maggior utilizzo di antipsoriasici topici tra gli alto-aderenti (27,3% rispetto al 16,2%). Anche la distribuzione del primo farmaco biologico è significativamente diversa nelle due traiettorie: gli alto-aderenti iniziano la terapia biologica meno frequentemente con etanercept (39,9% rispetto al 53,8%) e più frequentemente con ustekinumab (6,8% rispetto al 2,0%).

Figura 4
Traiettorie di trattamento con farmaci biologici per la psoriasi.

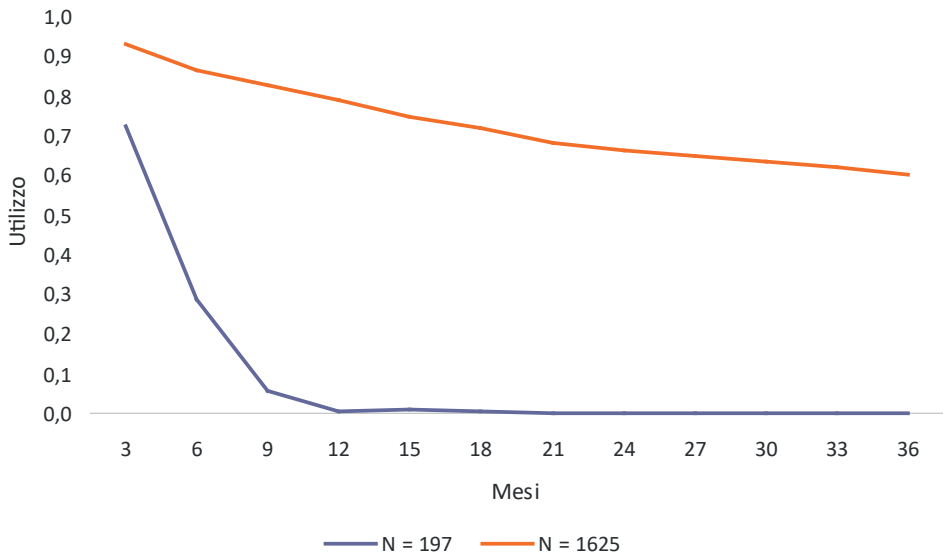


Tabella 2

Caratteristiche stratificate per le traiettorie di trattamento con farmaci biologici

	Basso-aderenti N (%)	Alto-aderenti N (%)	p test
N	197	1625	
Genere			0,001
Femmine	126 (64,0)	837 (51,5)	
Maschi	71 (36,0)	788 (48,5)	
Età in anni			
Media (Dev, st.)	55,3 (16,8)	51,1 (14,8)	<0,001
Classi di età			<0,001
0-20	6 (3,1)	54 (3,4)	
21-40	30 (15,5)	317 (19,9)	
41-65	100 (51,8)	983 (61,7)	
66+	57 (29,5)	239 (15,0)	
Numero di visite reumatologiche nel periodo di look-back			0,05
Media (Dev, st.)	3,1 (3,5)	3,8 (3,7)	
Mediana (1° quartile-3° quartile)	2 (1-3)	3 (1-5)	
Comorbidità nel periodo di look-back			
Patologia polmonare	3 (1,5)	21 (1,3)	1,0
Infarto del miocardio	0 (0,0)	4 (0,2)	1,0
Altri disturbi cardiovascolari	6 (3,0)	31 (1,9)	0,42
Ictus	2 (1,0)	9 (0,6)	0,76
Ipertensione	8 (4,1)	51 (3,1)	0,63
Diabete	7 (3,6)	29 (1,8)	0,16
Fratture	4 (2,0)	12 (0,7)	0,15
Depressione	0 (0,0)	8 (0,5)	0,68
Ulcera gastrointestinale	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Altri disturbi gastrointestinali	0 (0,0)	8 (0,5)	0,68
Sindrome di Sjogren's	0 (0,0)	1 (0,1)	1,00
Noduli reumatoidi	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Miopia	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Polineuropatia	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Altre malattie infiammatorie immuno-mediate	57 (28,9)	549 (33,8)	0,20
Cancro	8 (4,1)	28 (1,7)	0,05
Nessuna ^a	124 (62,9)	1007 (62,0)	0,85
Terapie nel periodo di look-back			
Farmaci non biologici per la psoriasi	114 (57,9)	1026 (63,2)	0,17
Acitretina	11 (5,6)	102 (6,3)	0,82
Antipsoriasici per uso topico	32 (16,2)	444 (27,3)	0,001
Apremilast	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Ciclosporina	26 (13,2)	246 (15,1)	0,54
Metotrexato	77 (39,1)	631 (38,9)	1,0
Psoraleni per uso sistemico	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Psoraleni per uso topico	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Retinoidi	11 (5,6)	102 (6,3)	0,82
Nessuno ^b	83 (42,1)	598 (36,8)	0,17
Glucocorticoidi	109 (55,3)	844 (52,0)	0,41
Antinfiammatori non steroidei	99 (50,3)	861 (53,0)	0,51
Analgesici oppioidi	43 (21,8)	344 (21,2)	0,91
Analgesici non oppioidi	1 (0,5)	3 (0,2)	0,91
Nessuno ^c	26 (13,2)	145 (8,9)	0,07
Farmaco indice			
Etanercept	106 (53,8)	648 (39,9)	<0,001
Infliximab	15 (7,6)	142 (8,7)	0,70
Adalimumab	71 (36,0)	690 (42,5)	0,10
Ustekinumab	4 (2,0)	111 (6,8)	0,01
Secukinumab	1 (0,5)	34 (2,1)	0,21

^a nessuna delle precedenti comorbidità.^b nessuno dei precedenti farmaci non biologici per la psoriasi.^c nessuno dei precedenti farmaci tra: farmaci non biologici per la psoriasi, glucocorticoidi, antinfiammatori non-steroidi, analgesici oppioidi e analgesici non oppioidi.

RISPOSTA

In Toscana i pazienti affetti da psoriasi che hanno iniziato un trattamento con farmaco biologico nel periodo compreso tra il 2011 e il 2016 hanno traiettorie di aderenza al trattamento classificabili in due gruppi: da un lato i pazienti basso-aderenti, con una forte e rapida riduzione dell'aderenza nei primi 9 mesi dall'inizio del trattamento, e dall'altro i pazienti alto-aderenti, con lieve e graduale riduzione dell'aderenza nel tempo.

Gli alto-aderenti, se confrontati con i basso-aderenti, sono più giovani, più frequentemente maschi e utilizzano più frequentemente antipsoriasici topici prima di iniziare il biologico.

Il farmaco biologico utilizzato all'inizio del trattamento sembra essere predittivo dell'aderenza alla terapia biologica che i pazienti seguono nel tempo. Tuttavia va segnalato che non sono stati considerati eventuali cambi di principio attivo nei tre anni di osservazione, ovvero il biologico con il quale un paziente inizia il trattamento può non essere lo stesso in tutto il periodo di osservazione.

Riferimenti bibliografici

1. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;**4**. doi:10.1101/cshperspect.a015354
2. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, *et al.* Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;**133**:377–85. doi:10.1038/jid.2012.339
3. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;**370**:263–71. doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3
4. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, *et al.* Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:401–7. doi:10.1016/S0190-9622(99)70112-X
5. Javitz HS, Ward MM, Farber E, *et al.* The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002;**46**:850–60. doi:10.1067/mjd.2002.119669
6. Ayroldi E, Bastianelli A, Cannarile L, *et al.* A Pathogenetic Approach to Autoimmune Skin Disease Therapy: Psoriasis and Biological Drugs, Unresolved Issues, and Future Directions. *Curr Pharm Des* 2011;**17**:3176–90. doi:10.2174/138161211798157649
7. Global report on psoriasis. <https://www.who.int/publications/i/item/global-report-on-psoriasis> (accessed 27 Oct 2020).
8. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JNS, *et al.* A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:728–32. doi:10.1016/S0190-9622(99)70008-3
9. Diette KM, Momtaz K, Stern RS, *et al.* Psoralens and UV-A and UV-B Twice Weekly for the Treatment of Psoriasis. *Arch Dermatol* 1984;**120**:1169–73. doi:10.1001/archderm.1984.01650450051017

10. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Carlino A, *et al.* A reappraisal of the use of 5-methoxypsoralen in the therapy of psoriasis. *Exp Dermatol* 1992;**1**:46–51. doi:10.1111/j.1600-0625.1992.tb00071.x
11. Henseler T, Hönigsmann H, Wolff K, *et al.* ORAL 8-METHOXYPSORALEN PHOTOCHEMOTHERAPY OF PSORIASIS. The European PUVA Study: a Cooperative Study among 18 European Centres. *Lancet* 1981;**317**:853–7. doi:10.1016/S0140-6736(81)92137-1
12. Kang EJ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: Latest treatments and their place in therapy. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2015;**6**:194–203. doi:10.1177/2040622315582354
13. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;**18**. doi:10.3390/ijms18122684
14. Lin PT, Wang SH, Chi CC. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep* 2018;**8**. doi:10.1038/s41598-018-34293-y
15. Belinchón I, Rivera R, Blanch C, *et al.* Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European union: A systematic review of the literature. *Patient Prefer. Adherence.* 2016;**10**:2357–67. doi:10.2147/PPA.S117006
16. Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, *et al.* Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2019;**181**:450–8. doi:10.1111/bjd.17738
17. Calip GS, Adimadhyam S, Xing S, *et al.* Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2017;**47**:157–64. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.03.010
18. Leffondré K, Abrahamowicz M, Regease A, *et al.* Statistical measures were proposed for identifying longitudinal patterns of change in quantitative health indicators. *J Clin Epidemiol* 2004;**57**:1049–62. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.02.012
19. Sylvestre MP, McCusker J, Cole M, *et al.* Classification of patterns of delirium severity scores over time in an elderly population. *Int Psychogeriatrics* 2006;**18**:667–80. doi:10.1017/S1041610206003334
20. Sylvestre M-P, Vatik D. Using traj Package to Identify Clusters of Longitudinal Trajectories. 2014;**593**:15.
21. Charrad M, Ghazzali N, Boiteau V, *et al.* Nbclust: An R package for determining the relevant number of clusters in a data set. *J Stat Softw* 2014;**61**:1–36. doi:10.18637/jss.v061.i06