
1. FARMACI PER LE PATOLOGIE AUTOIMMUNI

TRAJETTORIE DI TRATTAMENTO NELL'ARTRITE REUMATOIDE

Ersilia Lucenteforte, Irma Convertino, Sabrina Giometto, Sara Ferraro, Marco Fornili, Corrado Blandizzi, Marco Tuccori, Università di Pisa

Rosa Gini, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Marta Mosca, Massimiliano Cazzato, Azienda ospedaliero-universitaria Pisana

Giuseppe Turchetti, Valentina Lorenzoni, Leopoldo Trieste, Scuola superiore Sant'Anna

DOMANDA

Quali e quante sono state le traiettorie di utilizzo dei farmaci biologici dal 2015 ad oggi nei pazienti con artrite reumatoide in Toscana? Quali sono le caratteristiche dei pazienti nelle diverse traiettorie?

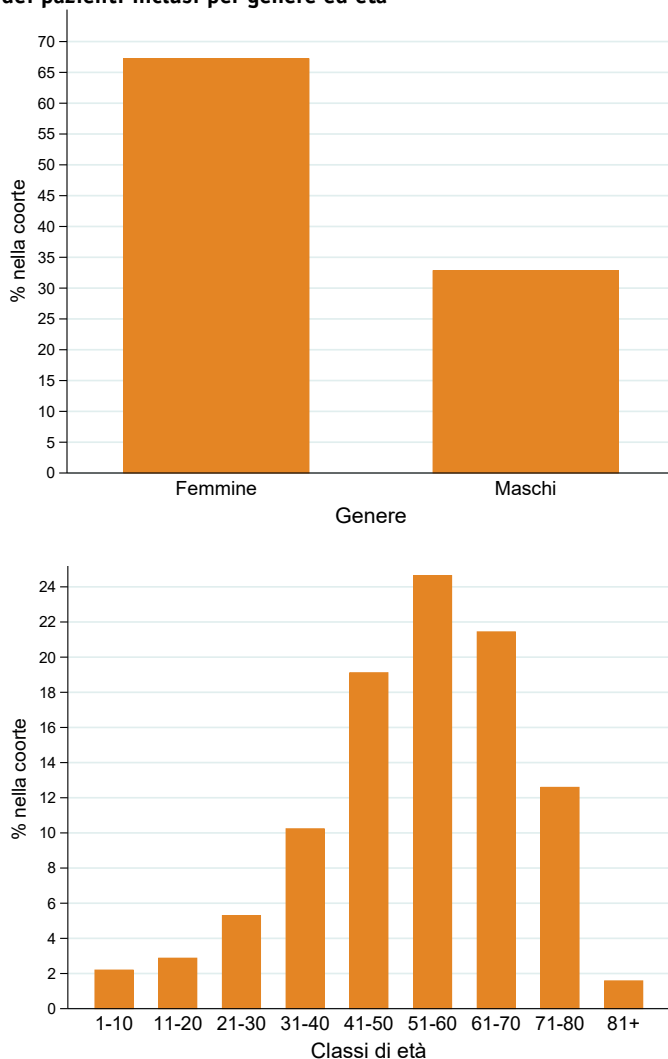
CONTESTO DELLA DOMANDA

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica immuno-mediata caratterizzata da decorso progressivo. Essa ha un impatto negativo significativo sulla qualità di vita dei pazienti ed un tasso di mortalità elevato [1-3]. In Italia, la prevalenza di AR varia dallo 0,3 allo 0,7% [4]. L'approccio farmacologico mira a controllare il decorso progressivo della malattia (farmaci modificatori del decorso della malattia, DMARD) oltre che ad alleviare il dolore (analgesici) e l'infiammazione (glucocorticoidi - GC e farmaci antinfiammatori non steroidei). L'aderenza alle terapie di fondo è stimata variare tra il 30% e l'80% [5]. I metodi più frequentemente utilizzati per stimare l'aderenza, quale ad esempio quello della *proportion of days covered* (PDC) non sono in grado di misurare le variazioni nel tempo dell'aderenza medesima. Al contrario, il modello di traiettorie basato sui gruppi (GBTM) è un metodo statistico che analizza l'evoluzione di un risultato nel tempo [6]. Il metodo GBTM non è mai stato impiegato per valutare le traiettorie di trattamento nell'artrite reumatoide e potrebbe consentire di identificare predittori specifici di traiettoria utili a indirizzare le scelte terapeutiche [7]. Presso l'Università di Pisa è stato lanciato il progetto PATHFINDER [7] che prevede la valutazione delle traiettorie di trattamento dell'artrite reumatoide.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Seguendo le indicazioni del protocollo dello studio PATHFINDER [7], abbiamo classificato i DMARD in questo modo: *DMARD biologici anti-TNF* (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab), *DMARD biologici non-anti-*

Figura 1
Distribuzione dei pazienti inclusi per genere ed età



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 2015 e la data associata a questa prima prescrizione è stata definita come data indice, mentre il farmaco associato come 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). Sono stati esclusi i pazienti che avevano avuto come prima prescrizione il rituximab, che avendo anche indicazioni onco-ematologiche avrebbe potuto identificare pazienti non reumatologici. A partire da questa coorte di soggetti, abbiamo selezionato coloro che avevano una diagnosi di artrite reumatoide in un periodo di tempo compreso tra 5 anni prima e 1 anno dopo la data indice, oppure che avevano avuto almeno una visita reumatologica registrata in un intervallo compreso tra 1 anno prima e 1 anno dopo la data indice, che avevano 3 anni di osservazione dopo la data indice (follow-up) ed almeno tre prescrizioni dopo la data indice.

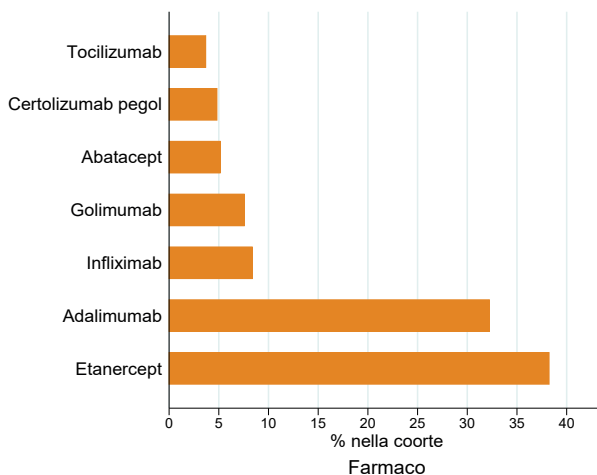
Abbiamo osservato 11.110 pazienti con una prima prescrizione di DMARD (bDMARD o tsDMARD) tra il 2010 e il 2015. Dopo aver escluso i soggetti che non si agganciavano all'anagrafe o avevano le variabili anagrafiche errate (20,45%), che non avevano almeno un anno di storia nei database (1,4%) e che avevano una prescrizione di rituximab alla data indice (25,1%), abbiamo individuato 6.323 pazienti (56,9%). Tra i 6.323 soggetti, 3.468 (54,8%) avevano una diagnosi di artrite reumatoide (1.567, 24,8%) o una visita reumatologica registrata (2.861, 45,2%), 5.242 (82,9%) avevano almeno 3 prescrizioni dopo la data indice e 6.123 (96,8%) avevano almeno 3 anni di follow-up. Componendo questi criteri di inclusione (una diagnosi oppure una visita, almeno tre prescrizioni e tre anni di follow-up) abbiamo ottenuto 3.097 soggetti (27,9% dei primi utilizzatori dei farmaci in studio tra il 2010 e il 2015).

La maggior parte dei soggetti era di sesso femminile, la classe di età più frequentemente osservata era 51-60 anni seguita dalla classe 61-70 anni e 41-50 anni (19,1%, **Figura 1**).

Nell'anno precedente la data indice, i pazienti avevano avuto in media 6 visite reumatologiche, il 20,8% presentava altre malattie infiammatorie immuno-mediate concomitanti e la maggior parte di essi aveva utilizzato DMARD convenzionali (74,1%), glucorticoidi (71,1%), antiinfiammatori non steroidei (66,2%) e meno di un terzo (28,1%) analgesici oppioidi e non (**Tabella 1**).

Tabella 1**Descrizione della coorte**

	N (%)
Totale pazienti	3.097
Numero di visite reumatologiche nel periodo di look-back, media (deviazione standard)	6,23 (5,8)
Comorbidità nel periodo di look-back	
Patologia polmonare	43 (1,4)
Infarto del miocardio	8 (0,3)
Altri disturbi cardiovascolari	73 (2,4)
Ictus	21 (0,7)
Ipertensione	86 (2,8)
Diabete	62 (2,0)
Fratture	26 (0,8)
Depressione	13 (0,4)
Ulcera gastrointestinale	-
Altri disturbi gastrointestinali	8 (0,3)
Sindrome di Sjogren's	17 (0,5)
Noduli reumatoidi	1 (0,0)
Miopia	2 (0,1)
Polineuropatia	2 (0,1)
Altre malattie infiammatorie immuno-mediate	644 (20,8)
Cancro	51 (1,6)
Terapie non biologiche nel periodo di look-back	
Glucorticoidi	2.201 (71,1)
Antinfiammatori non-steroidi	2.050 (66,2)
Analgesici oppioidi	864 (27,9)
Analgesici non oppioidi	5 (0,2)
DMARDS sintetici convenzionali	2.296 (74,1)

Figura 2**Distribuzione del farmaco indice nella coorte**

Tutti i pazienti sono stati osservati dalla data indice fino al primo evento tra i seguenti: decesso, cancro, gravidanza o fine dell'osservazione (3 anni). Si è quindi proceduto al calcolo dell'aderenza trimestrale (non cumulata), data dal rapporto tra il numero di giorni coperti dal farmaco e il numero totale di giorni compresi nell'intervallo trimestrale. La copertura è stata calcolata come prodotto tra il numero di dosi giornaliere definite e il numero di confezioni.

Per ogni paziente sono stati calcolati 12 valori di aderenza corrispondenti ai valori di aderenza dei 12 trimestri, che componevano i 3 anni di osservazione.

I soggetti sono stati raggruppati in base ai pattern di utilizzo del farmaco nel tempo adottando il *group-based trajectory model* (GBTM). Il metodo prevede una procedura in 3 step: 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.

Relativamente alla scelta del numero di cluster, si è scelto come metodo quello basato sull'algoritmo *k-means* che prevede un sistema iterativo di assegnazione delle osservazioni al cluster più "vicino" scegliendo come centroidi iniziali dei k cluster, k punti casuali e modificando ad ogni iterazione tali centroidi ricalcolando il valore medio per ogni cluster. Il k iniziale si è scelto sulla base di quello "consigliato" dal maggior numero di indicatori tra i 30 forniti dal pacchetto di R utilizzato, 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.

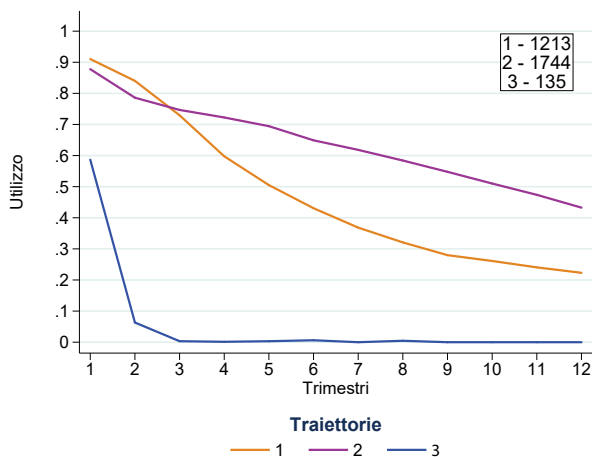
Abbiamo individuato le traiettorie utilizzando il pacchetto *traj* di R [8], mentre abbiamo scelto il numero di cluster utilizzando il pacchetto *NbClust* di R [9].

Alla luce di quanto descritto, è stato selezionato il modello a 3 traiettorie di trattamento (**Figura 3**).

La prima traiettoria include 1.213 individui ed è caratterizzata da una diminuzione lieve dell'utilizzo del farmaco nei primi due anni di osservazione e una diminuzione moderata nell'ultimo anno di osservazione. In particolare, l'utilizzo è stato pari al 91% nel primo trimestre e al 22% nell'ultimo trimestre. La seconda traiettoria comprende 1.744 individui ed è caratterizzata da una diminuzione lieve e costante dell'utilizzo del farmaco. L'utilizzo è pari all'88% nel primo trimestre e al 43% nell'ultimo trimestre. La terza traiettoria include 135 individui che smettono di prendere il farmaco dopo 3 trimestri di osservazione. L'utilizzo è pari al 59% nel primo trimestre.

Le tre traiettorie sono state confrontate in base alle caratteristiche dei soggetti (**Tabella 2**). Non abbiamo osservato nessuna differenza tra le tre traiettorie in termini di genere ed età al momento del primo utilizzo del biologico. Durante l'anno precedente la

Figura 3
Traiettorie di trattamento



dispensazione del primo biologico, i soggetti appartenenti alla terza traiettoria avevano avuto un numero maggiore, in media, di visite specialistiche, e i pazienti inclusi nella seconda traiettoria avevano sperimentato più frequentemente una frattura ($p = 0,013$) rispetto ai pazienti inclusi nella prima e terza traiettoria. Per quanto riguarda il primo biologico utilizzato (farmaco indice), i pazienti della prima traiettoria hanno utilizzato per la maggior parte etanercept (35,7%), adalimumab (32,8%) e golimumab (10,1%), i pazienti della seconda traiettoria hanno utilizzato maggiormente etanercept (40,3%), adalimumab (32,5%) ed infliximab (9,1%) ed infine i pazienti della terza traiettoria hanno utilizzato maggiormente etanercept (34,8%), adalimumab (23,0%) e abatacept (13,3%). Tutti i DMARD biologici in studio, eccetto adalimumab, si sono distribuiti diversamente nelle tre traiettorie. Questo risultato ci mostra che il tipo di farmaco utilizzato dal paziente all'inizio del trattamento biologico può essere predittivo della traiettoria di utilizzo che il paziente ha seguito nel tempo. In particolare, i pazienti che hanno iniziato la terapia biologica con infliximab, certolizumab pegol o golimumab si sono distribuiti nella prima traiettoria, quindi hanno avuto una diminuzione lieve dell'utilizzo del farmaco nei primi due anni di osservazione e una diminuzione moderata nell'ultimo anno di osservazione; i pazienti che hanno iniziato il farmaco con etanercept o infliximab si sono distribuiti nella seconda traiettoria, quindi hanno avuto una diminuzione lieve dell'utilizzo del farmaco biologico nel tempo; I pazienti che hanno iniziato la terapia biologica con abatacept, certolizumab pegol, golimumab o tocilizumab si sono distribuiti nella terza traiettoria, quindi hanno smesso di prendere il farmaco dopo 3 trimestri di osservazione.

Tabella 2
Caratteristiche stratificate per gruppi di trattamento

	1° traiettoria, N(%)	2° traiettoria, N(%)	3° traiettoria, N(%)	p-value
N	1213	1744	135	
Genere				0,128
Femmine	789 (65,0)	1195 (68,5)	93 (68,9)	
Maschi				
Età in anni				0,346
Media (dev. st.)	53,4 (16,1)	52,5 (16,9)	52,8 (17,3)	
Classi di età				0,938
≤20	57 (4,7)	93 (5,3)	7 (5,2)	
21-40	177 (14,6)	284 (16,3)	19 (14,1)	
41-50	242 (20,0)	325 (18,6)	25 (18,5)	
51-60	296 (24,4)	431 (24,7)	34 (25,2)	
61-70	265 (21,8)	364 (20,9)	34 (25,2)	
71-80	159 (13,1)	216 (12,4)	14 (10,4)	
≥80	17 (1,4)	31 (1,8)	2 (1,5)	
Numero di visite reumatologiche nel periodo di look-back				
Media (dev. st.)	6,3 (5,6)	6,0 (5,4)	8,3 (10,2)	<0,001
Comorbidità nel periodo di look-back				
Patologia polmonare	15 (1,2)	26 (1,5)	2 (1,5)	0,841
Infarto del miocardio	3 (0,2)	5 (0,3)	0 (0,0)	0,815
Altri disturbi cardiovascolari	31 (2,6)	39 (2,2)	3 (2,2)	0,849
Ictus	12 (1,0)	9 (0,5)	0 (0,0)	0,188
Ipertensione	28 (2,3)	55 (3,2)	3 (2,2)	0,358
Diabete	22 (1,8)	38 (2,2)	2 (1,5)	0,711
Fratture	4 (0,3)	22 (1,3)	0 (0,0)	0,013
Depressione	5 (0,4)	8 (0,5)	0 (0,0)	0,729
Ulcera gastrointestinale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Altri disturbi gastrointestinali	2 (0,2)	5 (0,3)	1 (0,7)	0,431
Sindrome di Sjogren's	6 (0,5)	10 (0,6)	1 (0,7)	0,916
Noduli reumatoidi	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,461
Miopia	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,7)	0,005
Polineuropatia	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0,923
Altre malattie infiammatorie immuno-mediate	272 (22,4)	341 (19,6)	31 (23,0)	0,138
Cancro	22 (1,8)	29 (1,7)	0 (0,0)	0,291
Terapie nel periodo di look-back				
Glucorticoidi	849 (70,0)	1256 (72,0)	92 (68,1)	0,366
Antinfiammatori non steroidei	804 (66,3)	1165 (66,8)	78 (57,8)	0,102
Analgesici oppioidi	343 (28,3)	484 (27,8)	34 (25,2)	0,742
Analgesici non oppioidi	4 (0,3)	1 (0,1)	0 (0,0)	0,172
DMARD sintetici convenzionali	906 (74,7)	1289 (73,9)	99 (73,3)	0,869
Farmaco indice				
Abatacept	55 (4,5)	86 (4,9)	18 (13,3)	<0,001
Etanercept	433 (35,7)	703 (40,3)	47 (34,8)	0,028
Infliximab	98 (8,1)	158 (9,1)	2 (1,5)	0,008
Adalimumab	398 (32,8)	567 (32,5)	31 (23,0)	0,062
Certolizumab pegol	75 (6,2)	63 (3,6)	10 (7,4)	0,002
Golimumab	122 (10,1)	98 (5,6)	14 (10,4)	<0,001
Tocilizumab	32 (2,6)	69 (4,0)	13 (9,6)	<0,001

RISPOSTA

I pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con DMARD biologici nel periodo compreso tra il 2010 ed il 2015 hanno avuto nei tre anni successivi tre tipi di traiettoria di utilizzo del farmaco: pazienti che hanno avuto una graduale e moderata diminuzione dell'utilizzo del biologico nel tempo (traiettoria 1), pazienti che hanno mantenuto un buon utilizzo del farmaco nel tempo (traiettoria 2) e pazienti che hanno avuto una rapida diminuzione dell'utilizzo del farmaco entro un anno (traiettoria 3). Non sono state riscontrate differenze in termini di sesso ed età tra le traiettorie, tuttavia nell'anno precedente i pazienti della terza traiettoria avevano avuto un numero medio maggiore di visite ed i pazienti della seconda traiettoria hanno avuto una frequenza maggiore di fratture. Il farmaco biologico utilizzato all'inizio del trattamento è risultato predittivo della traiettoria: i pazienti che hanno iniziato il trattamento con infliximab, certolizumab pegol o golibumab si sono distribuiti nella prima traiettoria e hanno avuto una diminuzione prima lieve e poi moderata dell'utilizzo del farmaco nel tempo; i pazienti che hanno iniziato la terapia biologica con etanercept o infliximab si sono distribuiti nella seconda traiettoria e hanno avuto una diminuzione lieve dell'utilizzo del farmaco biologico nel tempo; i pazienti che hanno iniziato la terapia biologica con abatacept, certolizumab pegol, golimumab o tocilizumab si sono distribuiti nella terza traiettoria e hanno smesso di prendere il farmaco dopo 3 trimestri di osservazione. Nessuna differenza è stata osservata tra l'utilizzo di adalimumab e le tre traiettorie.

Riferimenti bibliografici

1. Miossec P. Inflammation in 2017: Connectivity to other fields brings new ideas. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(2):65-66.
2. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27(8):864-872.
3. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107(9):1303-1307.
4. Rossini M, Rossi E, Bernardi D, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int.* 2014;34:659-664.
5. van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8(4):337-351.
6. Nagin DS, Odgers CL. Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6(1):109-138.

7. 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>
8. Sylvestre M-P, Vatnik D, Trajectory Analysis. 2015.
9. Charrad M., Ghazzali N., Boiteau V., Niknafs A. (2014). NbClust: An R Package for Determining the Relevant Number of Clusters in a Data Set. *Journal of Statistical Software*, 61(6), 1-36.