

Traiettorie di trattamento per l'Artrite Reumatoide

Rapporto sui farmaci in Toscana 2019

Ersilia Lucenteforte

ersilia.lucenteforte@unipi.it

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università di Pisa



Domanda

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

Contesto

L'approccio farmacologico dell'AR mira

- ✓ a controllare il decorso progressivo della malattia (farmaci modificatori del decorso della malattia, **DMARD**)
- ✓ alleviare il dolore (**analgesici**)
- ✓ ridurre l'infiammazione (**glucocorticoidi** e farmaci **antinfiammatori non steroidei**)

L'aderenza ai DMARD varia tra il 30% e l'80%

Razionale

Metodi di stima dell'aderenza più comunemente usati
sono basati su una stima riassuntiva

ma

l'aderenza varia nel tempo

Utilizziamo modelli di traiettorie basati sui gruppi (GBTM) che
analizzano l'evoluzione di un risultato nel tempo

Nagin DS, Odgers CL. Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6(1):109-138.

Fonte dati, popolazione in studio e farmaco indice

Fonte dati

database amministrativi della regione Toscana

Popolazione in studio

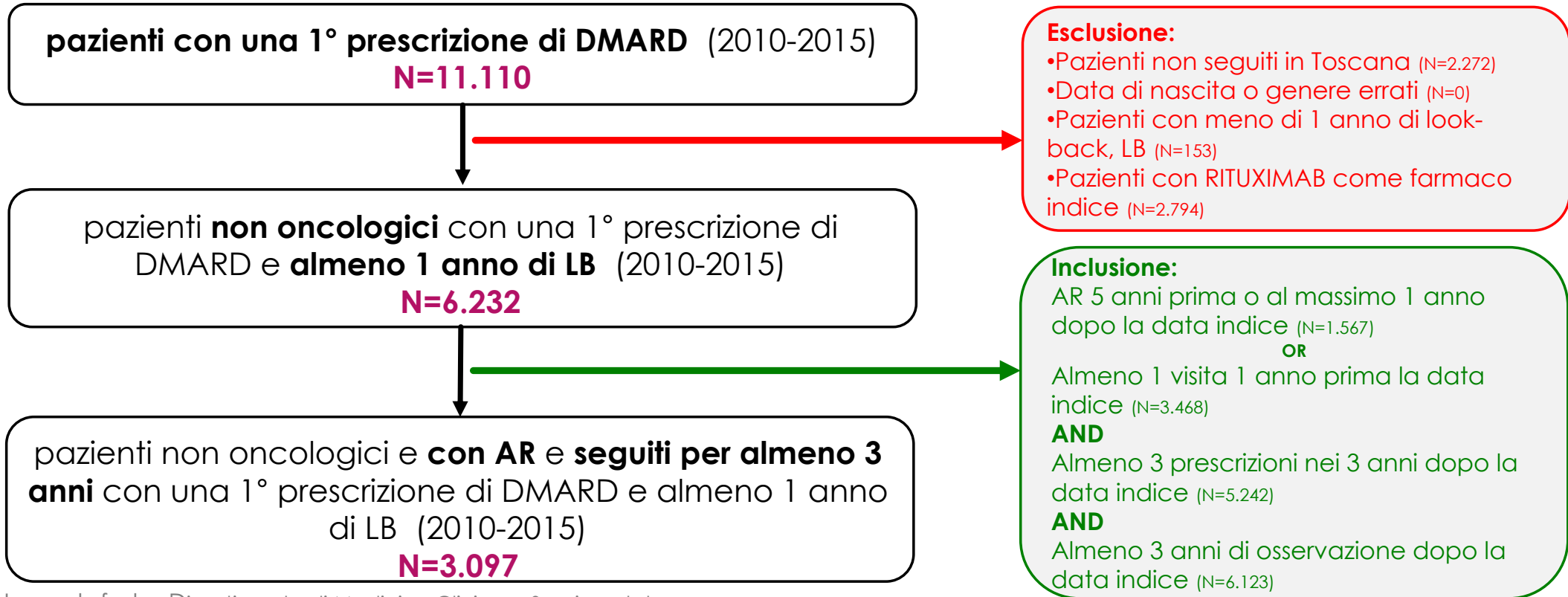
utilizzatori incidenti di DMARD dal 1° gennaio 2010 al 31 dicembre 2015

Farmaco indice

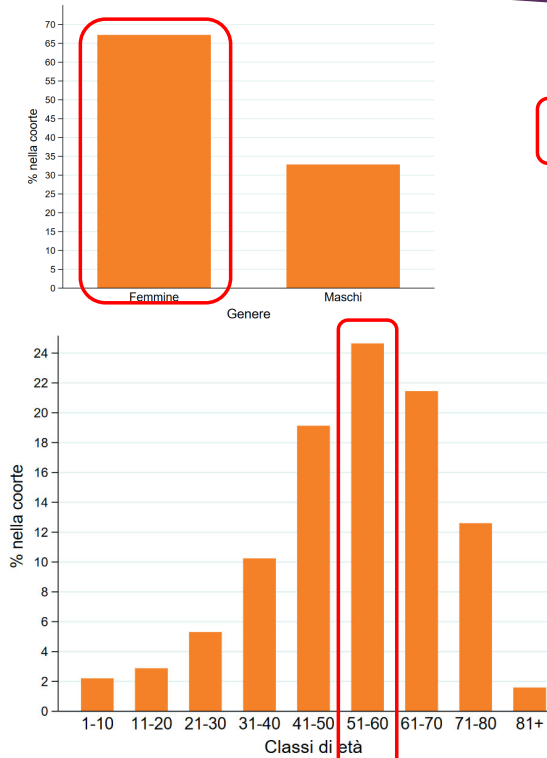
prima prescrizione di DMARD

- biologici anti-TNF: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab
- biologici non-anti-TNF: abatacept, rituximab, tocilizumab, sarilumab
- sintetici diretti a target: tofacitinib, baricitinib

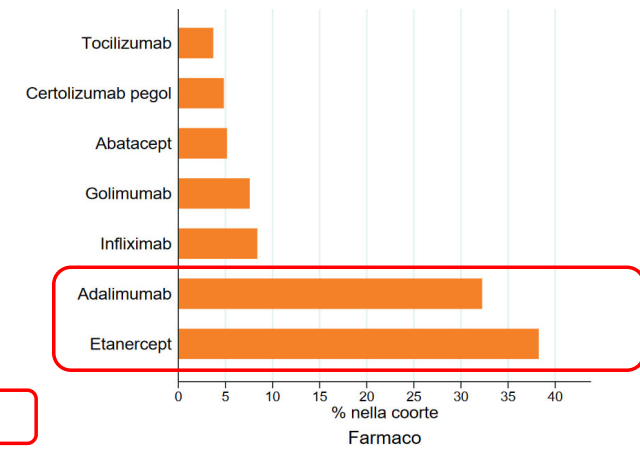
Selezione della coorte in studio



Caratterizzazione della coorte

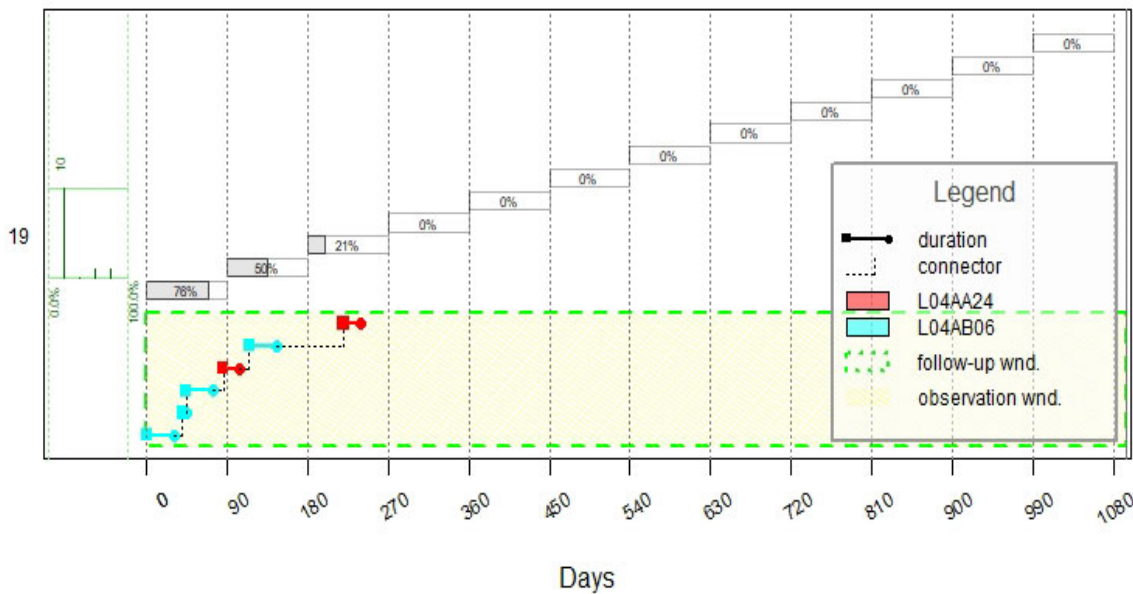


	N (%)
Totale pazienti	3.097
Numero di visite reumatologiche nel periodo di look-back, media (deviazione standard)	6,23 (5,8)
Comorbidità nel periodo di look-back	
Patologia polmonare	43 (1,4)
Infarto del miocardio	8 (0,3)
Altri disturbi cardiovascolari	73 (2,4)
Ictus	21 (0,7)
Ipertensione	86 (2,8)
Diabete	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)
Miopatia	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)



Metodi: calcolo dell'aderenza

Paziente 19



Primi 10 pazienti

ID	CMA.1	CMA.2	CMA.3	CMA.4	CMA.5	CMA.6	CMA.7	CMA.8	CMA.9	CMA.10	CMA.11	CMA.12
1	0.91953333	0.81111111	1.00000000	0.86320000	0.39080000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.7352444	1.00000000	0.98811111
2	0.94602222	0.95871111	0.97458889	1.00000000	1.00000000	0.86821111	0.74602222	0.49046667	0.31111111	0.7412556	0.21745556	0.10000000
3	0.92857778	0.34128889	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
4	0.82382222	1.00000000	0.99051111	0.95397778	0.83495556	0.36191111	1.00000000	0.98097778	0.98097778	0.9476444	0.76033333	0.90160000
5	0.74444444	0.72222222	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.05555556	0.15021111
6	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	0.88875556	0.7793556	0.59046667	0.21745556
7	1.00000000	1.00000000	1.00000000	0.80933333	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
8	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	0.33340000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
9	0.95236667	0.91953333	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
10	1.00000000	1.00000000	0.96297778	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.47777778	1.00000000	1.00000000	0.48520000

R package **AdhereR**: Adherence to Medications (<https://cran.r-project.org/web/packages/AdhereR/index.html>)

Metodi: raggruppamento dei soggetti

ID	CMA.1	CMA.2	CMA.3	CMA.4	CMA.5	CMA.6	CMA.7	CMA.8	CMA.9	CMA.10	CMA.11	CMA.12
1	0.91953333	0.81111111	1.00000000	0.86320000	0.39080000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.7352444	1.00000000	0.98811111
2	0.94602222	0.95871111	0.97458889	1.00000000	1.00000000	0.86821111	0.74602222	0.49046667	0.31111111	0.7412556	0.21745556	0.10000000
3	0.92857778	0.34128889	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
4	0.82382222	1.00000000	0.99051111	0.95397778	0.83495556	0.36191111	1.00000000	0.98097778	0.98097778	0.9476444	0.76033333	0.90160000
5	0.74444444	0.72222222	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.05555556	0.15021111
6	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	0.88875556	0.7793556	0.59046667	0.21745556
7	1.00000000	1.00000000	1.00000000	0.80933333	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
8	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	1.00000000	0.33340000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
9	0.95236667	0.91953333	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
10	1.00000000	1.00000000	0.96297778	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.47777778	1.00000000	1.00000000	0.48520000

Step 1: calcolo di 24 misure per descrivere la variabilità di ciascuna delle 12 aderenze

Step 2: selezione delle misure che meglio descrivono le 12 aderenze (factor analysis)

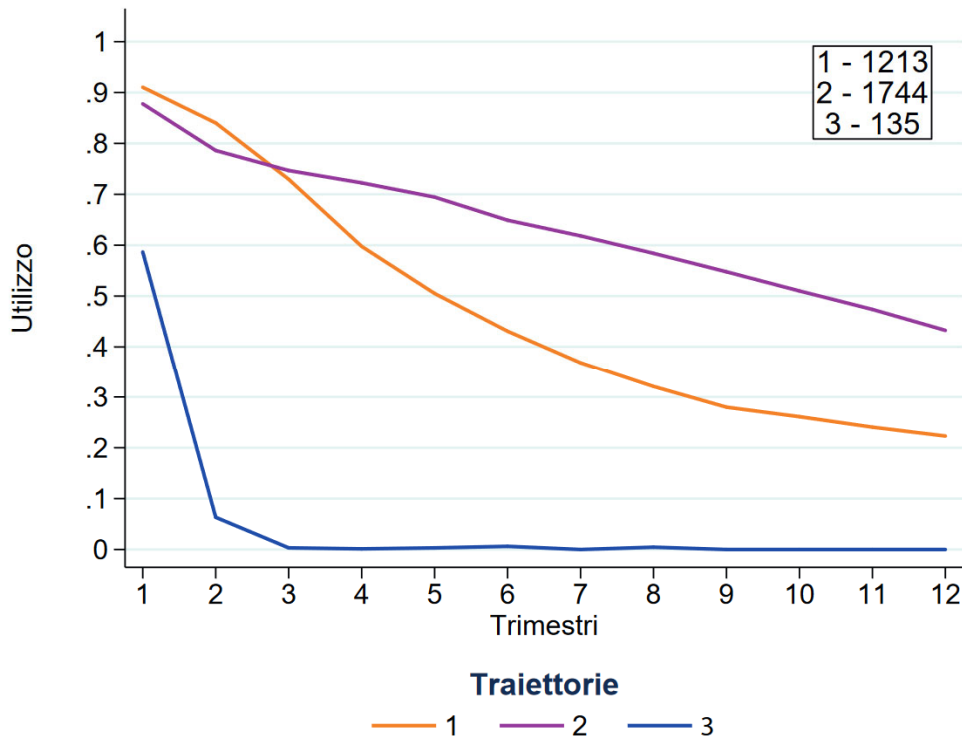
Step 3: raggruppamento dei soggetti in accordo con le misure selezionati (cluster analysis)

Nota: il numero di cluster è quello «consigliato» dal maggior numero di indici calcolati sulle misure selezionate nella cluster analysis

R package **traj**: Trajectory Analysis (<https://CRAN.R-project.org/package=traj>)

R package **NbClust**: Determining the best number of clusters in a Data set (<https://CRAN.R-project.org/package=NbClust>)

Traiettorie di trattamento individuate



Prima traiettoria (N=1.213 individui): diminuzione moderata dell'utilizzo del farmaco nei primi 9 trimestri (2 anni) di osservazione e lieve negli ultimi 4 trimestri (1 anno) di osservazione

Seconda traiettoria (N=1.744 individui): diminuzione lieve e costante dell'utilizzo del farmaco

Terza traiettoria (N=135 individui): nessuna prescrizione dopo 3 trimestri

Differenze nelle caratteristiche dei soggetti tra le traiettorie

	1° traiettoria, N(%)	2° traiettoria, N(%)	3° traiettoria, N(%)	p-value
	1213	1744	135	
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				
Fratture	4 (0,3)	22 (1,3)	0 (0,0)	0,013
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

Nessuna differenza tra le tre traiettorie in termini di **genere** ed **età** al momento del primo utilizzo del biologico.

1. Soggetti appartenenti alla terza traiettoria avevano avuto un numero maggiore, in media, di **visite specialistiche**
2. pazienti inclusi nella seconda traiettoria avevano sperimentato più frequentemente una **frattura**
3. Tutti i DMARDs **biologici** in studio, eccetto adalimumab, si sono distribuiti diversamente nelle tre traiettorie

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

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**)
- ✓ pazienti che hanno avuto una rapida diminuzione dell'utilizzo del farmaco entro un anno (**traiettoria 3**)

Quali sono le caratteristiche dei pazienti nelle diverse traiettorie?

- ✓ **Non** sono state riscontrate differenze in termini di **sex** ed **età** tra le traiettorie
- ✓ I pazienti della **3° traiettoria** avevano avuto un **numero medio maggiore di visite**
- ✓ I pazienti della **2° traiettoria** hanno avuto una frequenza maggiore di fratture
- ✓ Il **farmaco** biologico utilizzato all'inizio del trattamento è risultato **predittivo** della traiettoria

Grazie!

Laura Baglietto, Marco Fornili, Sabrina Giometto

Rosa Gini

Unità di Farmacoepidemiologia, Agenzia Regionale di Sanità Toscana

Corrado Blandizzi, Irma Convertino, Sara Ferraro, Marco Tuccori

Unità di Farmacologia e Farmacovigilanza, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa
Unità di Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa

Massimiliano Cazzato, Marta Mosca

Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa

Valentina Lorenzoni, Leopoldo Trieste, Giuseppe Turchetti

Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa