

ADERENZA ALLA TERAPIA CON RILUZOLO NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: STUDIO DELLE TRAIETTORIE IN TRE REGIONI ITALIANE

Sabrina Giometto, Ersilia Lucenteforte, Marco Tuccori - Università di Pisa

Marco Finocchietti, Ursula Kirchmayer, Silvia Cascini, Anna Maria Bargagli, Valeria Belleudi, Antonio Addis, Marina Davoli - Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma 1, SSR Lazio

Olga Paoletti, Giulia Hyeraci, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana

Niccolò Lombardi, Giada Crescioli, Alfredo Vannacci, Roberto Bonaiuti - Università di Firenze

Giampaolo Bucaneve, Rosalba Elisabetta Rocchi, Mariangela Rossi - Regione Umbria

Livia Convertino - Area Data Analytics, PuntoZero scrl

Teresa Cantisani, Maria Grazia Celani, Paola Brunori - Ospedale di Perugia

Ilaria Bacigalupo, Nicola Vanacore, Francesco Sciancalepore, Antonio Ancidoni - Istituto Superiore di Sanità

DOMANDA

I pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica in Toscana, Lazio e Umbria che ricevono il riluzolo, sono aderenti alla terapia?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa molto rara che si manifesta con una progressiva riduzione della capacità motoria che può colpire qualunque muscolatura volontaria. La prevalenza nella popolazione europea è stimata a 2,6-3,0 casi per 100.000 abitanti ed è maggiore nei maschi, colpendone 1,2-1,5 per ogni femmina (1). Il rischio di sviluppare la SLA è massimo tra i 50-75 anni, pur essendoci eterogeneità nell'età di manifestazione. Si presentano con ampia variabilità anche la sede di insorgenza della malattia, la velocità di progressione e la sopravvivenza, anche se nella maggior parte dei casi l'insufficienza respiratoria porta al decesso dopo 3-4 anni dall'esordio (2). Il primo farmaco che negli studi clinici ha dimostrato l'efficacia nel rallentare la progressione della malattia e aumentare la sopravvivenza è il riluzolo (3,4), ed in Italia è l'unico farmaco specifico per la SLA concedibile ad oggi (5). Essendo un farmaco per uso cronico, l'aderenza alla terapia è fondamentale, ma l'evidenza scientifica in merito all'aderenza al trattamento con riluzolo e ai fattori ad essa associati è scarsa (7).

Il progetto CAESAR ("Valutazione comparativa di efficacia e sicurezza dei farmaci utilizzati nelle patologie rare neuromuscolari e neurodegenerative", Bando AIFA Farmacovigilanza 2012-13-14) prevede la valutazione dei pattern prescrittivi, compresa l'aderenza al riluzolo, nei soggetti con SLA.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo condotto uno studio di coorte retrospettivo sui dati amministrativi di Lazio, Toscana e Umbria. Sono stati identificati i soggetti con nuova diagnosi di SLA (dimissione ospedaliera o Pronto Soccorso codice ICD-9-CM 335.20 o codice esenzione RF0100) nel periodo 2014-2019 e con prima erogazione di riluzolo (codice ATC N07XX02) entro 180 giorni dalla diagnosi. La data di prima diagnosi è stata definita come data indice. Si è considerato un periodo di look-back di tre anni e un periodo di follow-up di un anno. Sono stati esclusi i soggetti non maggiorenni o non assistiti alla data indice, i soggetti non assistiti nei tre anni precedenti la data indice e i soggetti deceduti entro 30 giorni dalla diagnosi. La coorte così definita è stata seguita per un anno dalla data di prima erogazione di riluzolo e i soggetti sono stati censurati per decesso o fine assistibilità. Per identificare i pattern d'uso di riluzolo, sono state prima calcolate 12 misure di aderenza mensile con il Medication Possession Ratio attraverso l'utilizzo della Dose Giornaliera Definita. Poi sono state individuate le traiettorie di aderenza con un metodo a tre passi: i) calcolo di misure statistiche riassuntive della variabilità intra-soggetto delle aderenze mensili; ii) analisi delle componenti principali per selezionare le misure che spiegano la maggior parte di variabilità; iii) analisi dei gruppi per raggruppare i soggetti con pattern di aderenza simili. È stata inoltre condotta un'analisi di sensibilità calcolando l'aderenza mensile con la Proportion of Day Covered. Successivamente sono stati individuati i soggetti con un'interruzione precoce della terapia con riluzolo, ovvero nessuna copertura nella seconda metà del periodo osservato, e ne sono state descritte le caratteristiche, confrontandole con quelle del gruppo senza interruzione.

Abbiamo identificato 264 pazienti con SLA nuovi utilizzatori di riluzolo nel Lazio, 344 in Toscana e 63 in Umbria. Le caratteristiche delle tre coorti sono mostrate in Tabella 1. I pazienti sono maggiormente maschi e con un'età media tra 66 e 69 anni, affetti da numerose comorbidità e trattati con numerosi farmaci. Le comorbidità più frequentemente osservate sono: malattie del sistema nervoso centrale (58%, 84% e 86%, rispettivamente), malattie del sistema circolatorio (26%, 35% e 33%, rispettivamente), malattie del sistema osteo-muscolare e del tessuto connettivo (15%, 20% e 21%, rispettivamente) e malattie endocrine, nutrizionali o metaboliche (14%, 21% e 16%, rispettivamente). Tra i trattamenti farmacologici concomitanti più frequentemente utilizzati troviamo i farmaci per il reflusso gastroesofageo (61%, 47% e 56%, rispettivamente), farmaci per tromboembolia (42%, 42% e 43%, rispettivamente), antidolorifici (47%, 42% e 35%, rispettivamente), e antidepressivi (20%, 26% e 29%, rispettivamente).

Tabella 1**Caratteristiche dei soggetti inclusi nella coorte, per regione**

	Lazio (N=264)	Toscana (N=344)	Umbria (N=63)
Genere, M (%)	150 (57)	192 (56)	35 (56)
Età, media (DS)	65,9 (10,1)	68,3 (10,9)	69,0 (9,7)
Età medico, media (DS)	58,9 (5,8)	60,0 (6,4)	60,1 (6,2)
Dimissione dal reparto di neurologia, n (%)	119 (45)	240 (70)	51 (81)
Comorbidità (2 anni precedenti)			
Altre patologie del motoneurone, n (%)	31 (12)	18 (5)	2 (3)
Disfagia, n (%)	5 (2)	17 (5)	2 (3)
Fratture da infortunio, n (%)	19 (7)	36 (10)	4 (6)
Ansia/Panico, n (%)	0 (0)	2 (1)	3 (5)
Tumori, n (%)	21 (8)	23 (7)	4 (6)
Malattie endocrine/nutrizionali/metaboliche, n (%)	37 (14)	71 (21)	10 (16)
Disturbi mentali, n (%)	4 (2)	24 (7)	7 (11)
Malattia sistema nervoso centrale, n (%)	154 (58)	288 (84)	54 (86)
Malattia sistema nervoso periferico, n (%)	16 (6)	39 (11)	5 (8)
Malattia sistema circolatorio, n (%)	68 (26)	119 (35)	21 (33)
Malattia apparato respiratorio, n (%)	30 (11)	29 (8)	8 (13)
Malattia apparato digerente, n (%)	23 (9)	25 (7)	2 (3)
Malattia sistema genitourinario, n (%)	14 (5)	24 (7)	5 (8)
Malattia pelle tessuto sottocutaneo, n (%)	2 (1)	7 (2)	3 (5)
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo, n (%)	40 (15)	69 (20)	13 (21)
Malformazioni congenite, n (%)	3 (1)	5 (1)	7 (11)
Sintomi/segni morbidità maldefinita, n (%)	51 (19)	86 (25)	12 (19)
Trauma/avvelenamento, n (%)	64 (24)	93 (27)	11 (17)
Terapia farmacologica (2 anni precedenti)			
Farmaci ipersecrezione bronchiale, n (%)	47 (18)	60 (17)	10 (16)
Farmaci reflusso gastroesofageo, n (%)	160 (61)	163 (47)	35 (56)
Farmaci crampi/spasmi, n (%)	60 (23)	59 (17)	6 (10)
Farmaci depressione/ansia, n (%)	52 (20)	91 (26)	18 (29)
Farmaci dolore, n (%)	125 (47)	145 (42)	22 (35)
Farmaci tromboembolia, n (%)	111 (42)	143 (42)	27 (43)
Altra terapia farmacologica, n (%)			
≤1	45 (17)	77 (22)	18 (29)
2-5	122 (46)	156 (45)	26 (41)
6+	97 (37)	111 (32)	19 (30)
Numero farmaci sintomatici totale, media (DS)	2,5 (1,8)	2,4 (1,8)	2,3 (2,2)
Numero ricoveri ordinari/day hospital, media (DS)	1,1 (1,1)	1,3 (1,0)	1,3 (1,0)
Numero accessi PS, media (DS)	1,1 (1,5)	1,2 (1,6)	1,4 (1,6)
Numero visite specialistiche, media (DS)	2,3 (2,7)	3,7 (3,9)	3,8 (2,9)

Il metodo adottato per l'individuazione delle traiettorie di aderenza ha mostrato due diversi andamenti nel Lazio, con un gruppo più numeroso (222, 91,0%) aderente alla terapia nel primo anno di osservazione dalla prima erogazione di riluzolo, e un secondo gruppo (22, 9,0%) che ha interrotto il trattamento entro il terzo mese (**Figura 1**). In Umbria e Toscana invece l'analisi dei cluster non ha evidenziato un gruppo di soggetti che interrompe il trattamento nel primo anno di osservazione (**Figura 2 e 3**).

Figura 1
Traiettorie di aderenza a 2 cluster nel Lazio

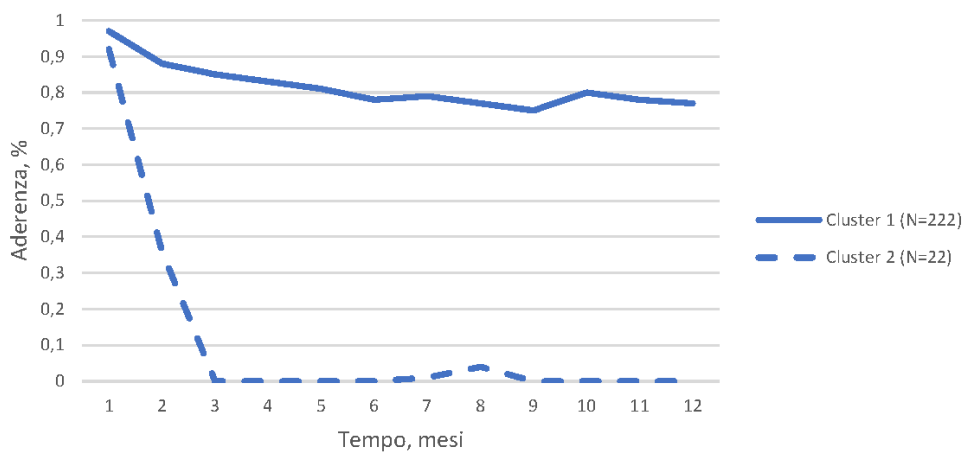


Figura 2
Traiettorie di aderenza a 2 cluster in Toscana

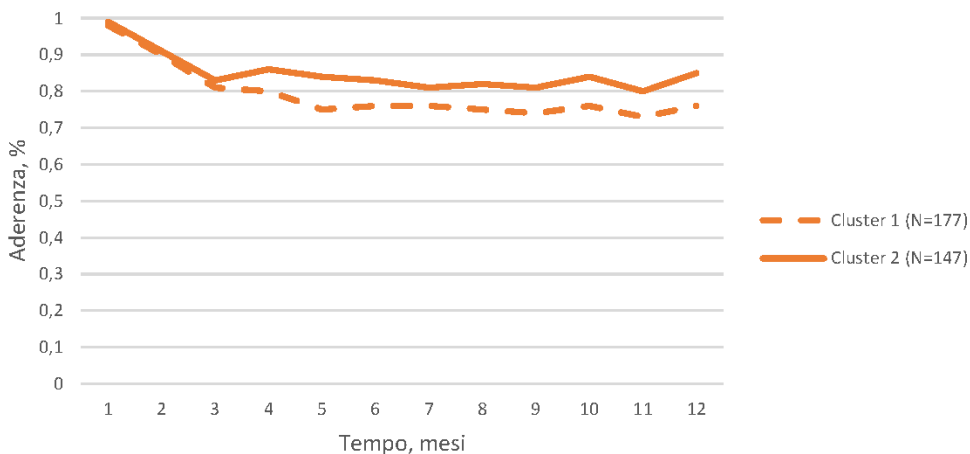
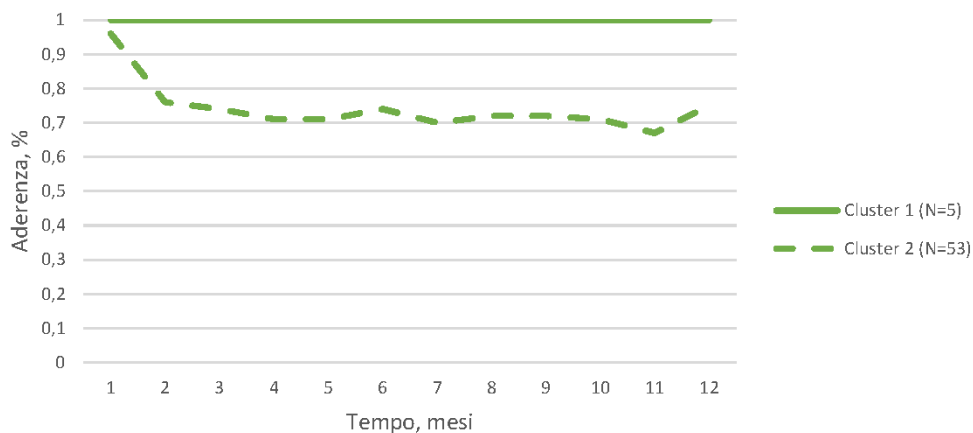
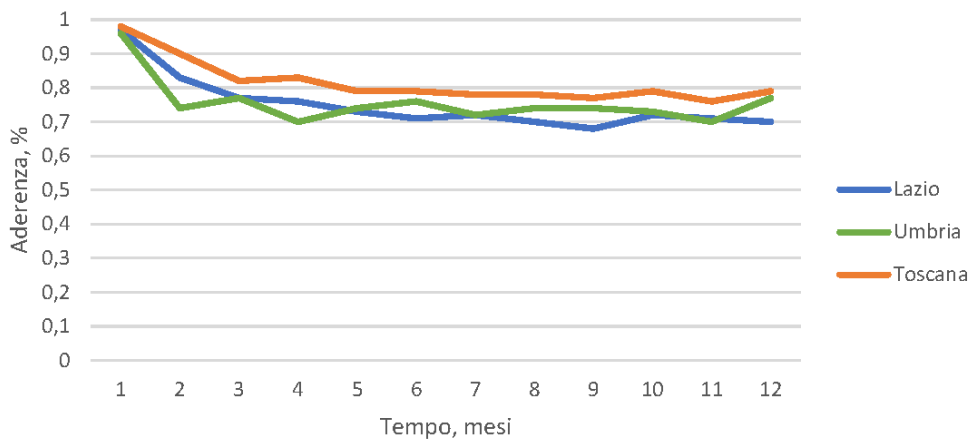


Figura 3
Traiettorie di aderenza a 2 cluster in Umbria



Si è deciso quindi di considerare un unico andamento medio di aderenza per regione. Le curve sono quasi sovrapponibili tra loro, con la Toscana che si discosta con valori leggermente più alti in tutto l'anno di osservazione. In particolare, si osservano nel primo mese valori di 97%, 98% e 96%, rispettivamente, e nel dodicesimo mese di 70%, 79% e 77%, rispettivamente (**Figura 4**).

Figura 4
Traiettorie di aderenza nelle tre regioni



L'analisi di sensibilità ha mostrato andamenti simili, con valori di aderenza al dodicesimo mese di 63%, 75% e 69%, rispettivamente.

Per l'analisi dei determinanti di aderenza, i soggetti sono stati definiti come aderenti, in presenza di almeno un mese con aderenza non nulla nella seconda metà del periodo osservato, e soggetti che interrompono la terapia, in assenza di copertura nello stesso periodo (**Tabella 2**).

Si è così identificato un gruppo di 83 soggetti che interrompe la terapia precocemente (45 (17,0%) nel Lazio, 26 (7,6%) in Toscana e 12 (19,0%) in Umbria). Rispetto ai pazienti aderenti, chi interrompe presenta maggiore frequenza di altre patologie del motoneurone (12% vs 7%), di depressione (4% vs 2%), traumi (28% vs 25%) e malattie infettive (4% vs 1%), pur non raggiungendo la significatività statistica.

È stata inoltre indagata la mortalità per classe di aderenza. In tutte e tre le regioni si osserva una maggior frequenza di decesso nel gruppo di pazienti che interrompe il trattamento, con una differenza statisticamente significativa quando si combinano i dati delle tre regioni. In particolare nel Lazio si osserva il 17,8% di decessi nel gruppo di pazienti aderenti e 31,1% nel gruppo di pazienti che interrompono il trattamento, entro l'anno di follow-up; in Toscana il 22,3% e il 34,6%, rispettivamente; in Umbria il 29,4% e il 50,0%, rispettivamente.

Tabella 2
Caratteristiche dei soggetti inclusi nella coorte, per classe di aderenza

	Pazienti aderenti (N=588)	Pazienti che interrompono la terapia (N=83)	p-value
Genere, M (%)	291 (49)	46 (55)	0,31
Età, media (DS)	67,5 (10,4)	67,0 (10,56)	0,69
Età medico, media (DS)	59,7 (6,1)	58,7 (6,6)	0,20
Dimissione dal reparto di neurologia, n(%)	358 (61)	52 (63)	0,70
Comorbidità (2 anni precedenti)			
Altre patologie del motoneurone, n (%)	41 (7)	10 (12)	0,16
Fratture da infortunio, n (%)	55 (9)	4 (5)	0,25
Malattie infettive/parassitarie, n (%)	7 (1)	3 (4)	0,22
Tumori, n (%)	43 (7)	5 (6)	0,84
Malattie endocrine/nutrizionali/metaboliche, n (%)	109 (19)	9 (11)	0,08
Disturbi mentali, n (%)	30 (5)	5 (6)	0,93
Malattia sistema nervoso centrale, n (%)	433 (74)	63 (76)	0,66
Malattia sistema nervoso periferico, n (%)	55 (9)	5 (6)	0,32
Malattia sistema circolatorio, n (%)	184 (31)	24 (29)	0,66
Malattia apparato respiratorio, n (%)	58 (10)	9 (11)	0,78
Malattia apparato digerente, n (%)	44 (7)	6 (7)	0,93
Malattia sistema genitourinario, n (%)	39 (7)	4 (5)	0,70
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo, n (%)	104 (18)	18 (22)	0,38
Sintomi/segni morbidità maldefinita, n (%)	135 (23)	14 (17)	0,21
Trauma/avvelenamento, n (%)	145 (25)	23 (28)	0,55
Terapia farmacologica (2 anni precedenti)			
Farmaci ipersecrezione bronchiale, n (%)	107 (18)	10 (12)	0,17
Farmaci reflusso gastroesofageo, n (%)	318 (54)	40 (48)	0,31
Farmaci crampi/spasmi, n (%)	112 (19)	13 (16)	0,46
Farmaci depressione/ansia, n (%)	142 (24)	19 (23)	0,80
Farmaci dolore, n (%)	254 (43)	38 (46)	0,66
Farmaci tromboembolia, n (%)	247 (42)	34 (41)	0,86
Altra terapia farmacologica, n (%)			0,08
≤1	115 (20)	25 (30)	
2-5	270 (46)	34 (41)	
6+	203 (35)	24 (29)	
Numero farmaci sintomatici totale, media (DS)	2,4 (1,9)	2,2 (1,9)	0,37
Numero ricoveri ordinari/day hospital, media (DS)	1,2 (1,1)	1,3 (1,2)	0,47
Numero accessi PS, media (DS)	1,2 (1,5)	1,3 (1,8)	0,63
Numero visite specialistiche, media (DS)	3,2 (3,4)	3,0 (3,1)	0,59
Mortalità (1 anno di follow-up)			
Totale, n (%)	125 (21,3)	29 (34,9)	0,01
Lazio, n (%)	39 (17,8)	14 (31,1)	0,07
Toscana, n (%)	71 (22,3)	9 (34,6)	0,24
Umbria, n (%)	15 (29,4)	6 (50,0)	0,31

RISPOSTA

La maggioranza dei pazienti affetti da SLA che iniziano il trattamento con riluzolo è aderente alla terapia nel primo anno. I pochi pazienti che interrompono la terapia precocemente dimostrano maggiore fragilità e maggiore mortalità, fattori che potrebbero aver portato all'interruzione della terapia.

Riferimenti bibliografici

1. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. The Lancet [Internet]. 2017 Nov 4 [cited 2022 Oct 17];390(10107):2084–98. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617312874/fulltext>
2. Beers DR, Appel SH. Immune dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis: mechanisms and emerging therapies. Lancet Neurol [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Oct 19];18(2):211–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30663610/>
3. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, Group the AS. A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. <https://doi.org/10.1056/NEJM199403033300901> [Internet]. 1994 Mar 3 [cited 2022 Oct 19];330(9):585–91. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199403033300901>
4. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet [Internet]. 1996 May 25 [cited 2022 Oct 19];347(9013):1425–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8676624/>
5. Gazzetta Ufficiale [Internet]. [cited 2022 Oct 19]. Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1998-11-06&atto.codiceRedazionale=098A9645
6. Rilutek | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Oct 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rilutek>
7. Geronimo A, Albertson RM, Noto J, Simmons Z. Ten years of riluzole use in a tertiary ALS clinic. Muscle Nerve [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Oct 19];65(6):659–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35353910/>