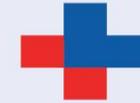




DI EP Lazio

Department of Epidemiology
Lazio Regional Health
Service - Italy (ex ASL Roma E)



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO



Comparative Effectiveness and Safety
of Drugs used in Rare Neuromuscular
and Neurodegenerative Diseases

Uso del riluzolo fuori indicazione terapeutica

Giada Crescioli, PharmD, PhD

Research Unit in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology
Department NEUROFARBA, University of Florence

Complesso Monumentale di Santo Spirito in Sassia
Roma, 7 giugno 2023

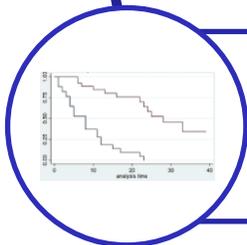


Il contesto e le domande

Il farmaco **riluzolo** è stato approvato dall'Agencia Europea per i Medicinali (EMA) nel **1996**



È il primo farmaco *disease-modifying* autorizzato per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica (SLA) in Italia



Aumenta la sopravvivenza di 2-3 mesi e posticipa la necessità della ventilazione assistita (*clinical trials*)



Indicato per i pazienti con diagnosi di SLA da meno di 5 anni

Il contesto e le domande

Come da scheda tecnica, oltre ad aver ricevuto la diagnosi di SLA da più di 5 anni, le **controindicazioni** all'utilizzo del farmaco riluzolo sono:

-  Insufficienza renale
-  Insufficienza epatica
-  Tracheostomia
-  Gravidanza e allattamento
-  Altre patologie del motoneurone (o-MND*)

1. I pazienti affetti da SLA vengono trattati con riluzolo anche in presenza di controindicazioni?
2. Vi è un uso del riluzolo in pazienti affetti da patologie del motoneurone diverse dalla SLA (*off-label*)?

*Atrofia muscolare progressiva, paralisi bulbare progressiva, paralisi pseudobulbare, sclerosi laterale primaria e tutte le altre malattie dei motoneuroni

1. Popolazione in studio - Pazienti affetti da SLA

Nelle tre regioni, sono stati identificati **1.890** individui affetti da SLA. Applicando i criteri di esclusione, gli **adulti residenti con SLA, non affetti da o-MND e nuovi utilizzatori di riluzolo** erano in totale **602**. Nel Lazio e nell'Umbria gli individui erano più frequentemente maschi. L'**età media** variava tra **65,9 e 70,6** anni alla data indice, riflettendo le diverse caratteristiche della popolazione residente nelle tre regioni italiane.

Pazienti con diagnosi di SLA nel periodo 2016-2019	Lazio N=1015 (%)	Toscana N=741 (%)	Umbria N=134 (%)	Overall N=1890 (%)
Pazienti con diagnosi di SLA utilizzatori di riluzolo	516 (50.8)	581 (78.4)	85 (63.4)	1182 (62.5)
Nuovi utilizzatori di riluzolo (5 anni <i>look-back period</i>)	353 (34.8)	392 (52.9)	63 (47.0)	808 (42.8)
Pazienti non affetti da o-MND	312 (30.7)	364 (49,1)	63 (47.0)	739 (39.1)
Coorte finale dei pazienti con SLA (maggioresni residenti nelle tre regioni con 5 anni <i>look-back period</i>)	206 (20.3)	336 (45.3)	60 (44.8)	602 (31.9)
Maschi	116 (56.3)	165 (49.1)	33 (55.0)	314 (52.2)

Codice ICD-9-CM 335.20; codice esenzione RF0100; codice ATC: N07XX02

1. Utilizzo di riluzolo in presenza di controindicazioni

Il riluzolo è stato prescritto solo sporadicamente in presenza di controindicazioni nei pazienti affetti da SLA residenti nelle regioni partecipanti. Meno dell'1% aveva una storia di SLA registrata superiore a 5 anni, meno del 2% era stato sottoposto a tracheostomia o era affetto da insufficienza epatica. L'insufficienza renale è stata documentata per l'1,9%, il 2,7% e il 5,0% degli individui affetti da SLA rispettivamente in Lazio, Toscana e Umbria.

Coorte dei pazienti con SLA (2016-2019)	Lazio N=206 (%)	Toscana N=336 (%)	Umbria N=60 (%)	OVERALL N=602 (%)
Pazienti affetti da SLA da più di 5 anni	1 (0.5)	-	-	1 (0.2)
Pazienti che hanno subito la tracheostomia	2 (1.0)	6 (1.8)	-	8 (1.3)
Pazienti affetti da patologie croniche del rene	4 (1.9)	9 (2.7)	3 (5.0)	16 (2.7)
Pazienti affetti da patologie croniche del fegato	1 (0.5)	4 (1.2)	1 (1.7)	6 (1.0)

Codici ICD-9-CM per l'individuazione di tracheostomia, insufficienza renale cronica, nefropatia diabetica, nefropatia ipertensiva, insufficienza renale acuta, insufficienza e compromissione della funzionalità epatica

2. Popolazione in studio - Pazienti affetti da o-MND

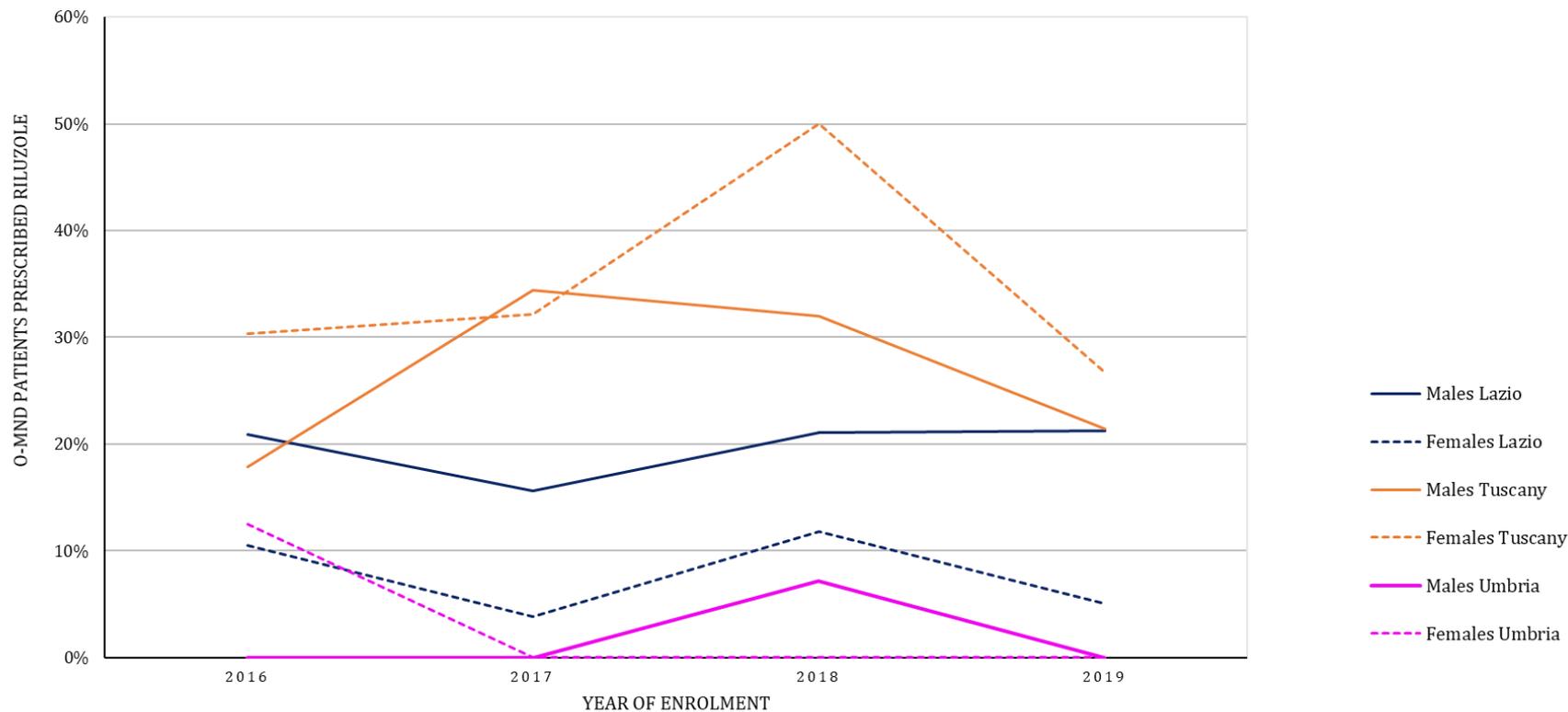
Nelle tre regioni sono stati individuati un totale di **1.230 soggetti con o-MND**.

Le coorti che hanno contribuito alla nostra analisi includevano 264 individui nel Lazio, 222 in Toscana e 66 in Umbria. In tutte le regioni è stata rilevata una percentuale più alta di maschi e l'**età media** era di **58,3 anni**.

Pazienti con diagnosi di o-MND nel periodo 2016-2019	Lazio	Toscana	Umbria	Overall
	N=710 (%)	N=316 (%)	N=204 (%)	N=1230 (%)
Pazienti affetti da o-MND senza prescrizioni di riluzolo nei 5 anni di <i>look-back period</i>	693 (97.6)	297 (94.0)	69 (33.8)	1059 (86.1)
Pazienti affetti da o-MND senza diagnosi di SLA nei 5 anni di <i>look-back period</i>	671 (94.5)	288 (91.1)	69 (33.8)	1028 (83.6)
Pazienti affetti da o-MND (maggioresni residenti nelle tre regioni con 5 anni <i>look-back period</i>)	264 (37.2)	222 (70.3)	66 (32.4)	552 (44.9)
Maschi	146 (55.3)	113 (50.9)	42 (63.6)	301 (54.5)

Codici ICD-9-CM 335.2, excl. 335.20; codici esenzione RF0110, RF0390, RFG050; codice ATC: N07XX02

2. Utilizzo *off-label* di riluzolo in pazienti affetti da o-MND



L'uso *off-label* di riluzolo in pazienti affetti o-MND varia tra le tre regioni e i sessi:

- **Lazio** 8,5% nelle femmine e 19,9% nei maschi;
- **Toscana** 33,0% nelle femmine e 26,5% nei maschi;
- **Umbria** 4,2% nelle femmine e 2,4% nei maschi.

L'utilizzo *off-label* di riluzolo è stato generalmente stabile nel tempo, tranne che in Toscana, dove è stata registrata una certa fluttuazione, compresa tra il 17,9% e il 34,4% per i maschi e il 26,7% e il 50,0% per le femmine.

Limiti e punti di forza



Limiti

- Possibile sottostima delle prescrizioni di farmaci o del numero di pazienti affetti da condizioni croniche dovuta all'utilizzo dei dati amministrativi.
- Possibile sottostima della prescrizione del riluzolo in presenza di controindicazioni nei pazienti affetti da SLA o dell'utilizzo *off-label* di riluzolo in pazienti affetti da o-MND.
- Mancanza di informazioni circa il dosaggio prescritto ad ogni paziente e sulla sua variazione in caso di patologie renali.
- Mancanza di informazioni sui farmaci prescritti a pazienti ricoverati.



Punti di forza

Questa analisi è l'unica in Italia che ha fornito dati *real-world* sull'uso del riluzolo nei pazienti affetti da SLA considerando per ogni soggetto la presenza di controindicazioni. Inoltre, l'utilizzo *off-label* del riluzolo è stato descritto anche in pazienti affetti da o-MND, rendendo questa analisi la prima nel suo genere.

Conclusioni - Le risposte

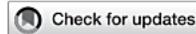
1. I pazienti affetti da SLA vengono trattati con riluzolo anche in presenza di controindicazioni?

I nostri dati mostrano che l'uso di riluzolo in pazienti affetti da SLA è generalmente in linea con le indicazioni terapeutiche. Infatti il suo utilizzo in presenza di controindicazioni è raro, con numeri leggermente superiori in presenza di insufficienza renale.

2. Vi è un uso del riluzolo in pazienti affetti da patologie del motoneurone diverse dalla SLA (*off-label*)?

L'uso off-label in pazienti affetti da o-MND è risultato non trascurabile, con variazioni tra i due sessi. Una possibile spiegazione è rappresentata dall'assenza di un'alternativa terapeutica per queste condizioni. Inoltre, le differenze osservate fra le Regioni possono essere in parte dovute a variazioni delle politiche sui farmaci o delle linee guida cliniche nel tempo.

Research article



OPEN ACCESS

EDITED BY
Jeff Guo,
University of Cincinnati, United States

REVIEWED BY
Guillermo Alberto Keller,
Universidad de Buenos Aires, Argentina
Khaled Alamri,
University of Cincinnati, United States

*CORRESPONDENCE
Niccolò Lombardi,
niccolo.lombardi@unifi.it

†These authors share first authorship

‡These authors share last authorship

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to Advanced
Methods in Pharmacovigilance and
Pharmacoepidemiology,
a section of the journal
Frontiers in Drug Safety and Regulation

RECEIVED 10 September 2022

ACCEPTED 13 October 2022

PUBLISHED 25 October 2022

CITATION
Crescioli G, Finocchietti M, Cascini S,

Riluzole use in presence of contraindications in adults affected by amyotrophic lateral sclerosis and its off-label use in other motor neuron diseases: Findings from an Italian multicentre study (the CAESAR project)

Giada Crescioli^{1,2†}, Marco Finocchietti^{3†}, Silvia Cascini³,
Olga Paoletti⁴, David Franchini⁵, Emiliano Cappello⁶,
Giulia Valdiserra⁶, Francesco Sciancalepore⁷,
Maria Grazia Celani⁸, Marco Tuccori^{6,9}, Alfredo Vannacci^{1,2},
Niccolò Lombardi^{1,2*†} Ursula Kirchmayer^{3†}
and the CAESAR Study Group



DI EP Lazio
Department of Epidemiology
Lazio Regional Health
Service - Italy (ex ASL Roma E)



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO



Comparative Effectiveness and Safety
of Drugs used in Rare Neuromuscular
and Neurodegenerative Diseases

Uso del riluzolo fuori indicazione terapeutica

Giada Crescioli, Pharm D, PhD

Research Unit in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology
Department NEUROFARBA, University of Florence

Complesso Monumentale di Santo Spirito in Sassia
Roma, 7 giugno 2023

