



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



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO



Comparative **E**ffectiveness and **S**afety
of Drugs used in **R**are Neuromuscular
and Neurodegenerative Diseases

L'uso dei farmaci in presenza di controindicazioni

Niccolò Lombardi, PharmD, PhD
Unità di Ricerca in Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia
Università degli Studi di Firenze

CONVEGNO FINALE

**Roma, Complesso Monumentale Santo Spirito in Sassia, Sala Santo Spirito
7 giugno 2023, 9:00-17:00**

- 1 La MG è una patologia autoimmune neuromuscolare rara

- 2 No terapia specifica: trattamento farmacologico mira al controllo dei sintomi e i farmaci usati in prima linea sono gli anticolinesterasici (in Italia la piridostigmina)

- 3 Sono indicati per la MG anche altri farmaci (immunomodulatori, in particolare i corticosteroidi e l'azatioprina)

- 4 Tra i farmaci prescritti per il trattamento di comorbidità ci possono essere alcuni principi attivi che presentano potenziali controindicazioni

- 5 No dati relativi ai pattern prescrittivi nella popolazione Italiana affetta da MG

- 6 **Nell'ambito dello studio CAESAR è stato effettuato un approfondimento sui pattern prescrittivi nella coorte di pazienti con MG nelle regioni di Lazio, Toscana e Umbria**



Piridostigmina

- Ipersensibilità nota agli anticolinesterasici
- Ostruzione meccanica intestinale
- Ostruzione meccanica urinaria
- Interazioni farmacologiche
 - *Beta-bloccanti*
 - *Calcio-antagonisti*
 - *Anticolinergici*
 - *Oppioidi*
 - *Aminoglicosidi*
 - *Chinoloni*

Farmaci concomitanti

FDA *black box warning* (~2016)

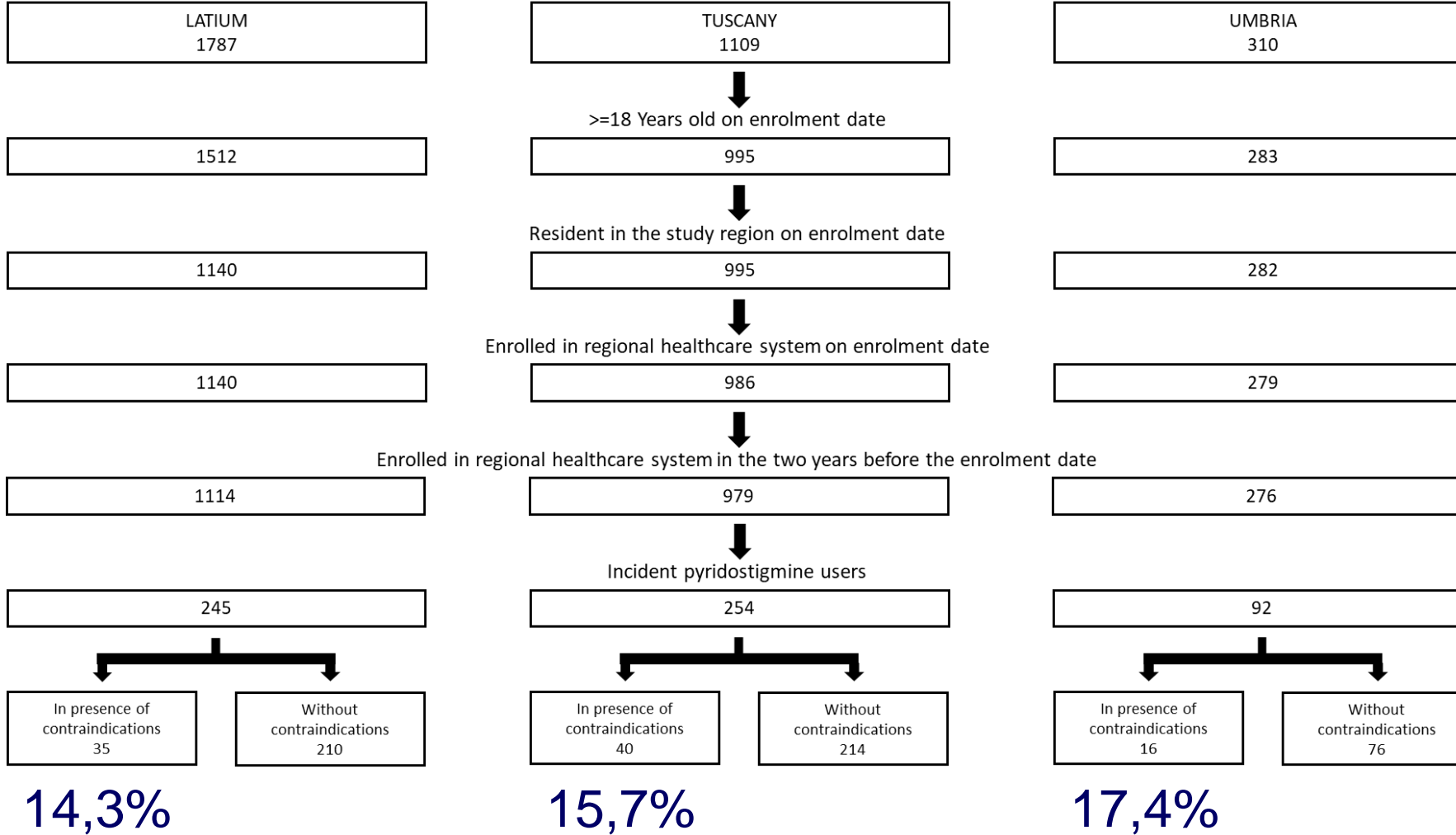
Per alcuni di questi farmaci, in particolare per i **fluoroquinoloni** (es. ciprofloxacina, moxifloxacina, levofloxacina), la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha emesso un avviso per il loro uso nella MG.

Come riportato nell'avviso di FDA, questi trattamenti non dovrebbero essere usati in questa condizione, o dovrebbero essere usati con cautela se non è disponibile un trattamento alternativo.



Metodi (1) – Definizione della coorte (piridostigmina)

Subjects diagnosed with myasthenia gravis between 2013 and 2019 (SDO, PS, ESENZIONI)



«Utilizzatori incidenti di piridostigmina»

Dopo aver applicato i criteri di inclusione ed esclusione, sono stati identificati un totale di **591 utilizzatori incidenti di piridostigmina**.

Per **91 (15,4%)** di questi, almeno una delle **controindicazioni** considerate era presente alla prima prescrizione di piridostigmina.

Risultati – Caratteristiche al *baseline* (piridostigmina)

	Presence of contraindications		No contraindications		pvalue
	91		500		
	n	%	n	%	
Demographical characteristics					
Specific comorbidities					
Pharmacological therapy					
Prednisone	64	70,3%	309	61,8%	0,1209
Vitamin D	20	22,0%	128	25,6%	0,4633
Azathioprine	4	4,4%	44	8,8%	0,1572
At least one specific drug	68	74,7%	362	72,4%	0,6468
Combinations of specific drugs					
<i>Azathioprine</i>	0	0,0%	8	1,6%	0,3616
<i>Azathioprine, Prednisone</i>	4	4,4%	21	4,2%	
<i>Azathioprine, Prednisone, Vitamin D</i>	0	0,0%	13	2,6%	
<i>Azathioprine, Vitamin D</i>	0	0,0%	2	0,4%	
<i>Prednisone</i>	44	48,4%	202	40,4%	
<i>Prednisone, Vitamin D</i>	16	17,6%	73	14,6%	
<i>Vitamin D</i>	4	4,4%	43	8,6%	
<i>None of these therapies</i>	23	25,3%	138	27,6%	
Other omedications (ATC 4th level)					
0-5	14	15,4%	176	35,2%	0,0002
6+	77	84,6%	324	64,8%	

«Utilizzatori incidenti di piridostigmina»

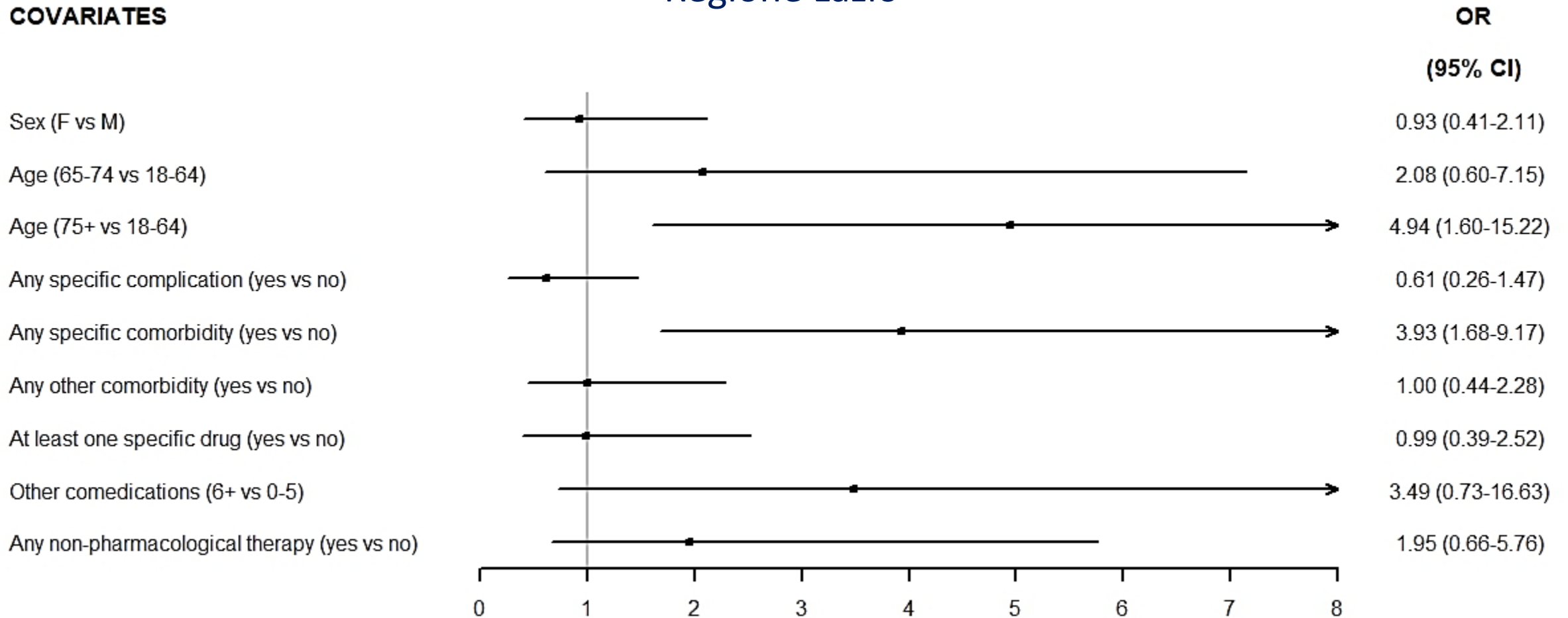
N = 591, 91 vs 500

- Uomini: 58,2% vs 56,6%
- Et  ≥65 anni: 83,5% vs 56,6%
- Comorbidit  specifiche: 37,4% vs 19,2%
 - *Diabete*: 22,0% vs 5,8%
 - *Obesit *: 6,6% vs 1,2%
- Altre comorbidit : 64,8% vs 50,4%
 - *Malattia renale*: 5,5% vs 1,2%
 - *Cancro*: 19,8% vs 11,0%
 - *Malattia respiratoria*: 27,5% vs 9,6%

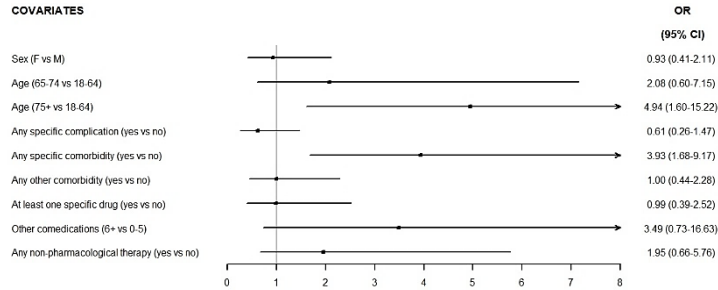
- La **piridostigmina**   stata utilizzata in monoterapia in circa un quarto dei pazienti in entrambe le coorti (25,3% e 27,6%). La maggior parte dei pazienti ha ricevuto prednisone (70,3% e 61,8%) o vitamina D (22,0% e 25,6%), mentre l'azatioprina   stata scarsamente utilizzata (4,4% e 8,8%). La politerapia (6+ farmaci) era pi  frequente nei pazienti con controindicazioni (84,6% vs 64,8%, p<0,001).

Regione Lazio

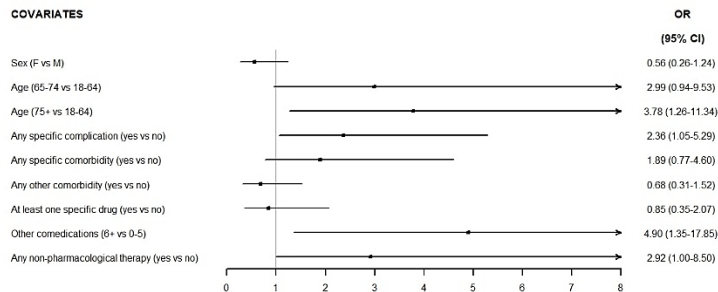
COVARIATES



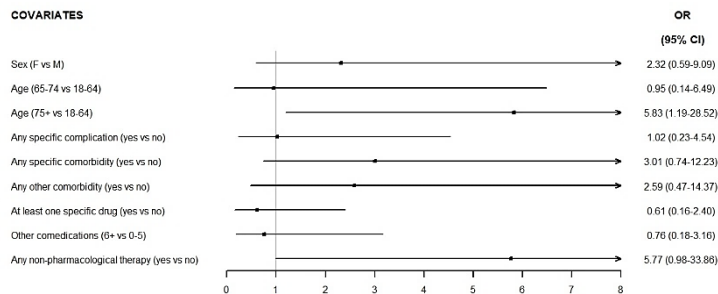
Risultati – Determinanti d’uso (piridostigmina)



Lazio
N=35



Toscana
N=40



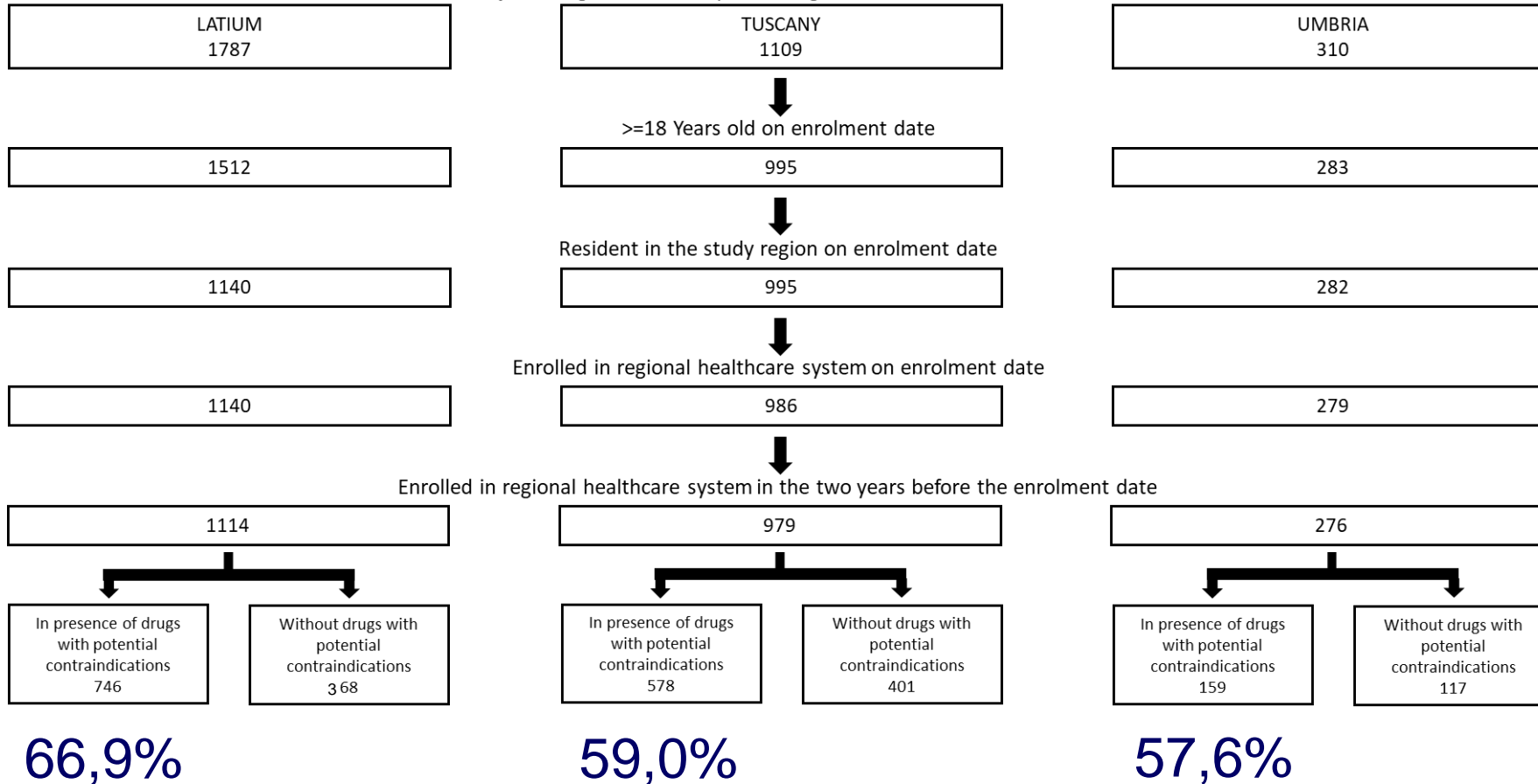
Umbria
N=16

L'analisi dei determinanti d'uso di piridostigmina in presenza di potenziali controindicazioni ha evidenziato indicatori di **maggiore fragilità**:

- Aumento dell'età (75+ vs 18-64 anni)
 - Lazio [OR = 4,94, 95%CI: 1,60-15,22]
 - Toscana [OR = 3,78, 95%CI: 1,26-11,34]
 - Umbria [OR = 5,83, 95%CI: 1,19-28,52]
- Presenza di almeno una complicanza specifica
 - Toscana [OR = 2,36, 95% CI: 1,05-5,29]
- Presenza di almeno una comorbidity specifica
 - Lazio [OR = 3,93, 95%CI: 1,68-9,17]
- Politerapia (6+ vs 0-5 farmaci)
 - Toscana [OR = 4,90, 95%CI: 1,35-17,85]

Metodi (2) – Definizione della coorte (farmaci concomitanti)

Subjects diagnosed with myasthenia gravis between 2013 and 2019 (SDO, PS, ESENZIONI)



«Utilizzatori e non utilizzatori di farmaci con potenziali controindicazioni»

Dopo aver applicato i criteri di inclusione ed esclusione, sono stati identificati un totale di **2.369 soggetti con MG.**

Di questi, **1.483 (62,6%)** sono stati trattati con farmaci potenzialmente **controindicati** nel primo anno di follow-up.

Risultati – Caratteristiche al *baseline* (farmaci concomitanti)

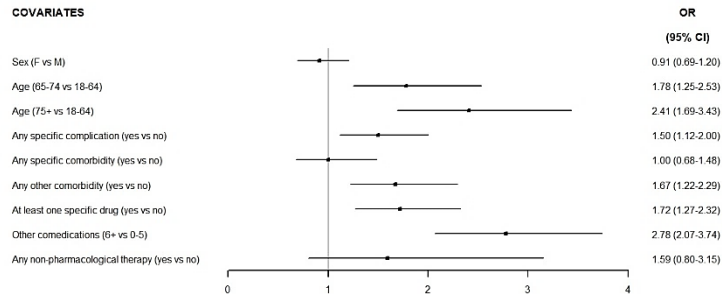
	Subjects without potentially contraindicated drugs		Subjects with potentially contraindicated drugs		pvalue
	886		1483		
	n	%	n	%	
Demographical characteristics					
Specific comorbidities					
Pharmacological therapy					
Pyridostigmine	390	44,0%	802	54,1%	0,0000
Prednisone	348	39,3%	791	53,3%	0,0000
Vitamin D	266	30,0%	583	39,3%	0,0000
Azathioprine	13	1,5%	203	13,7%	0,0000
At least one specific drug	558	63,0%	1134	76,5%	0,0000
Combinations of specific drugs					
<i>Azathioprine, Vitamin D</i>	32	3,6%	4	0,3%	
<i>Prednisone</i>	55	6,2%	104	7,0%	
<i>Prednisone, Pyridostigmine</i>	112	12,6%	229	15,4%	
<i>Prednisone, Pyridostigmine, Vitamin D</i>	114	12,9%	208	14,0%	
<i>Prednisone, Vitamin D</i>	59	6,7%	84	5,7%	
<i>Pyridostigmine</i>	122	13,8%	140	9,4%	
<i>Pyridostigmine, Vitamin D</i>	33	3,7%	51	3,4%	
<i>Vitamin D</i>	50	5,6%	115	7,8%	
<i>None of these therapies</i>	328	37,0%	349	23,5%	
Other omedications (ATC 4th level)					
0-5	517	58,4%	359	24,2%	0,0000
6+	369	41,6%	1124	75,8%	

«Utilizzatori e non utilizzatori di farmaci con potenziali controindicazioni»

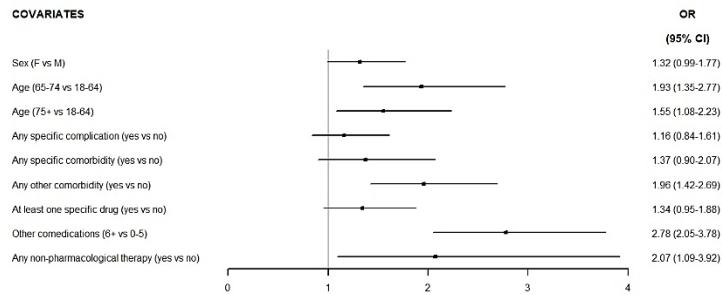
N = 2.369, 886 vs 1483

- Età ≥65 anni: 38,2% vs 62,6%
- Comorbidità specifiche: 12,6% vs 22,5%
 - *Diabete*: 3,3% vs 7,7%
 - *BPCO*: 1,2% vs 4,5%
- Altre comorbidità: 27,7% vs 48,1%
 - *Malattia renale*: 1,0% vs 3,3%
 - *Cancro*: 6,4% vs 10,7%
 - *Disordini mentali*: 4,1% vs 7,6%
- Farmaci specifici: 63,0% vs 76,5%
 - *Pyridostigmina*: 44,0% vs 54,1%
 - *Prednisone*: 39,3% vs 53,3%
 - *Vitamina D*: 30,0% vs 39,3%
 - *Azatioprina*: 13,7% vs 1,5%

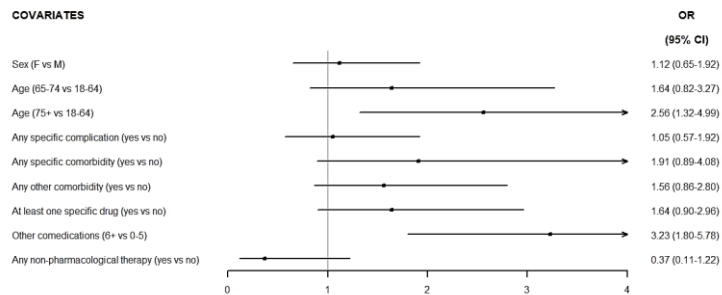
Risultati – Determinanti d'uso (farmaci concomitanti)



Lazio
N=746



Toscana
N=578



Umbria
N=159

L'analisi dei determinanti d'uso di farmaci potenzialmente controindicati in presenza di MG ha evidenziato indicatori di **maggiore fragilità**:

- Aumento dell'età (75+ vs 18-64 anni)
 - Lazio [OR = 2,41, 95%CI: 1,69-3,43]
 - Toscana [OR = 1,55, 95%CI: 1,08-2,23]
 - Umbria [OR = 2,56, 95%CI: 1,32-4,99]
- Presenza di almeno una complicanza specifica
 - Lazio [OR = 1,50, 95%CI: 1,12-2,00]
 - Toscana [OR = 2.36, 95% CI: 1.05-5.29]
- Presenza di almeno una comorbidità specifica
 - Lazio [OR = 1,67, 95%CI: 1,22-2,29]
 - Toscana [OR = 1,96, 95%CI: 1,42-2,69]
- Politerapia (6+ vs 0-5 farmaci)
 - Lazio [OR = 2.78, 95%CI: 2,07-3,74]
 - Toscana [OR = 2,78, 95%CI: 2,05-3,78]
 - Umbria [OR = 3,32, 95%CI: 1,80 -5,78]

LIMITI

- Numerosità ridotta (patologia rara), specialmente in Umbria
- Ancora poco materiale disponibile in letteratura sui pattern prescrittivi nella MG

PUNTI DI FORZA

- Contributo essenziale dei clinici, con informazioni sulla pratica clinica, utile nella fase di progettazione dello studio e durante la pianificazione delle analisi
- Risultati utili per i prescrittori al fine di valutare le terapie concomitanti in questa popolazione (appropriatezza prescrittiva e di uso dei farmaci)

CONCLUSIONI

- Tra gli utilizzatori incidenti di piridostigmina, >15% dei soggetti presenta almeno una delle controindicazioni considerate (malattia cardiovascolare e/o respiratoria, es. BPCO)
- Tra i pazienti con diagnosi di MG, nel primo anno di follow-up >60% dei soggetti sono trattati con farmaci potenzialmente controindicati
- L'analisi dei determinanti d'uso dei farmaci in presenza di potenziali controindicazioni evidenzia indicatori di maggiore fragilità (età, comorbidità, politerapia)



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



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO



Comparative **E**ffectiveness and **S**afety
of Drugs used in **R**are Neuromuscular
and Neurodegenerative Diseases

Grazie a tutti per l'attenzione!

Niccolò Lombardi, PharmD, PhD
Unità di Ricerca in Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia
Università degli Studi di Firenze

CONVEGNO FINALE

**Roma, Complesso Monumentale Santo Spirito in Sassia, Sala Santo Spirito
7 giugno 2023, 9:00-17:00**



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



UNIVERSITÀ
 DEGLI STUDI
 FIRENZE



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
 ROMA 1



REGIONE
 LAZIO

