

# “Farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa” in Lombardia: farmacovigilanza e farmacoutilizzazione

Leoni Olivia, **Conti Valentino**, Magistro Lucrezia\*,  
Monaco Giuseppe, Fortinguerra Filomena, Merlini Luca,  
Rivolta Alma Lisa, Venegoni Mauro

Centro di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

\*Scuola di Specializzazione in Farmacologia Medica, Università degli Studi di Milano

# Introduzione

- In Italia sono in commercio 123 prodotti contenenti “farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie delle ossa”<sup>1</sup>: di questi, 118 sono a base di bifosfonati
- Ci occuperemo dei farmaci di classe ATC M05B: bifosfonati, soli e in associazione, stronzio ranelato e denosumab
- 2 indicazioni principali: osteoporosi e prevenzione dell'ipercalcemia da metastasi ossee.
- Osteoporosi: "malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da riduzione e alterazioni qualitative della massa ossea che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura". Prevalenza di 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini, in Italia nel 2012<sup>2</sup>
- Utilizzo di M05B è in forte crescita negli ultimi 10 anni

<sup>1</sup>estrazione Farmadati al 15/04/2013

<sup>2</sup>SIOMMS. Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi, 2012

## rimborsabilità in SSN

- *Nota 42*<sup>1</sup>: limita la prescrizione di acido etidronico e clodronico
- *Nota 79*<sup>2</sup>: limita la prescrizione di acido alendronico (anche associato a colecalciferolo), acido ibandronico, acido risedronico, e stronzio ranelato
- *Farmaci per osteoporosi*: sono rimborsati dietro prescrizione medica (farmaceutica convenzionata)
- *Farmaci per trattamento delle metastasi ossee*: erogati in Lombardia tramite File F

<sup>1</sup>[www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-42](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-42)

<sup>2</sup>[www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-79](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-79)

# Analisi di farmacoutilizzazione

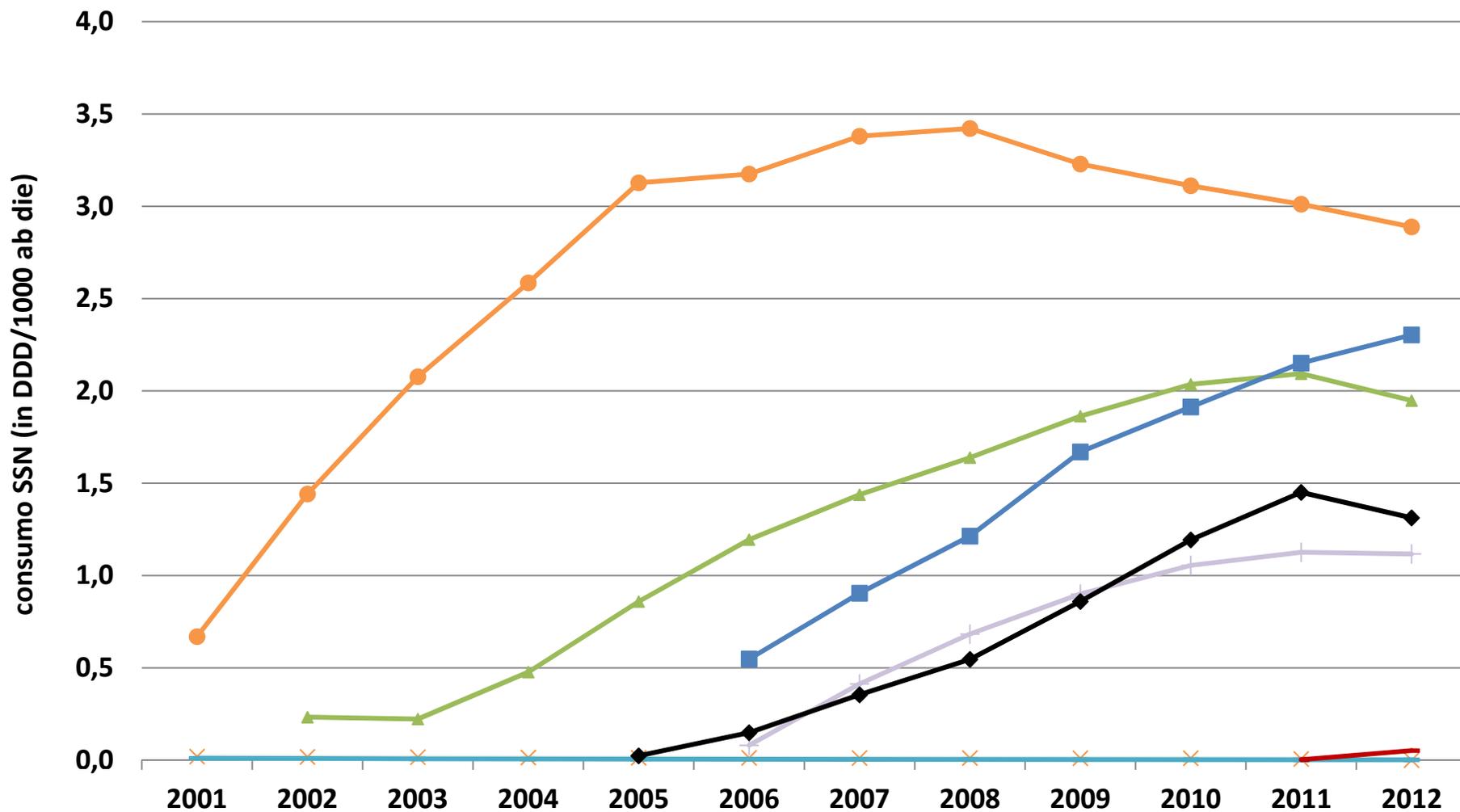
- *Setting*: Regione Lombardia, anni 2001-2012
- *Fonte dei dati*: prescrizioni in regime di SSN (trattamento osteoporosi ) e File F (trattamento metastasi ossee)
- *Indicatori*: consumo, spesa, prevalenza d'uso, durata mediana della terapia, quota di utilizzatori sporadici (trattati con 1 sola prescrizione all'anno)

## Risultati (farmacoutilizzazione)

- **31,3 milioni di €**: spesa lorda nel 2012 in SSN per M05B il Lombardia; **1,8%** di farmaceutica totale; **54%** di farmaci muscolo-scheletrici
- **9,6 DDD/1000 abitanti die**; **1,1%** delle DDD totali; **34,5%** di farmaci muscolo-scheletrici.
- **161.520** trattati prevalenti\*
- **97,3%** della spesa (**99,4%** del consumo) relativi a farmaci in *nota 79*, rimanente per *nota 42* (farmaceutica convenzionata)
- *Bifosfonati*: **71,6%** della spesa; **85,8%** del consumo

\*anno 2011

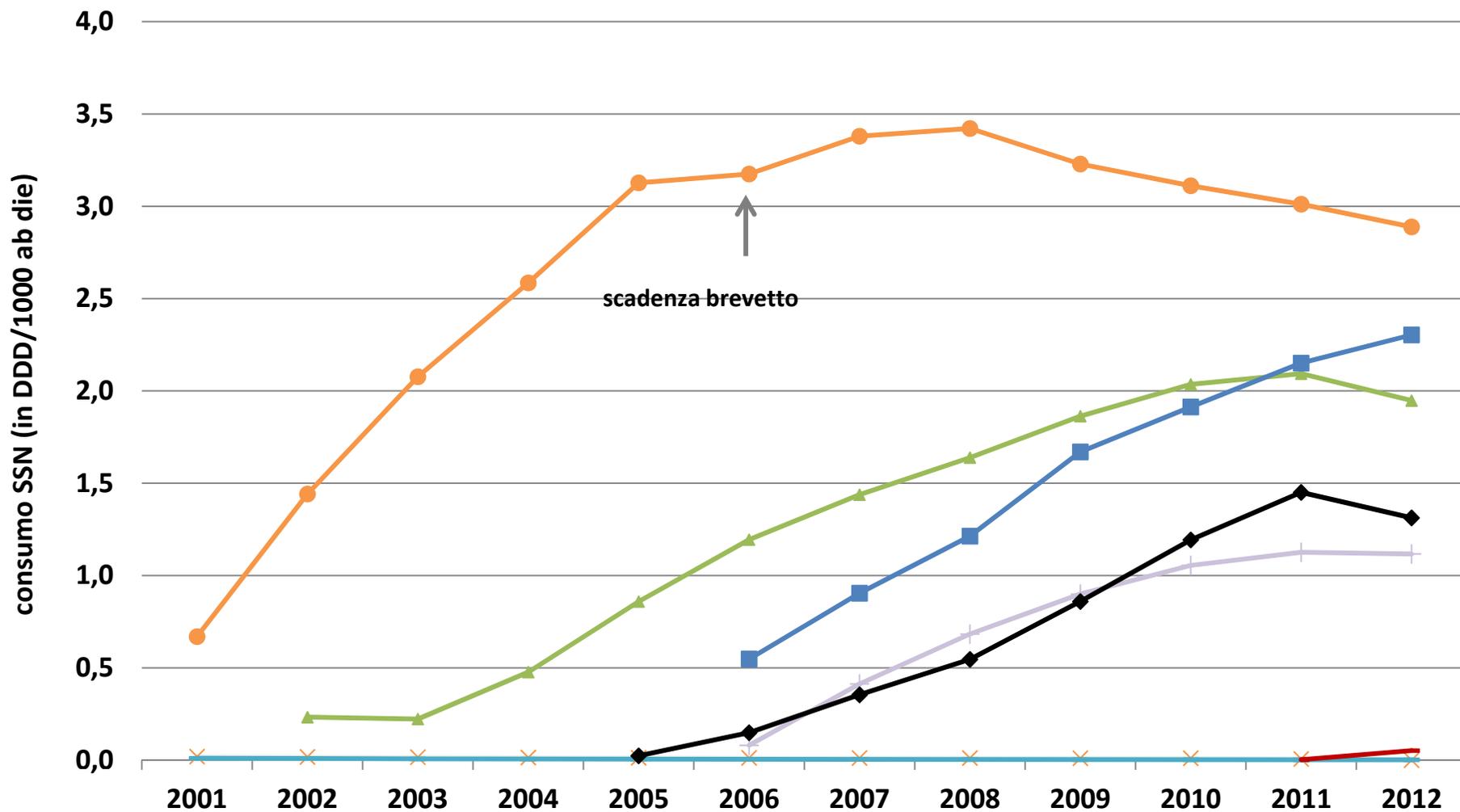
# Consumo di M05B



× M05BA01 ACIDO ETIDRONICO  
● M05BA04 ACIDO ALENDRONICO  
▲ M05BA07 ACIDO RISEDRONICO  
◆ M05BX03 STRONZIO RANELATO

— M05BA02 ACIDO CLODRONICO  
+ M05BA06 ACIDO IBANDRONICO  
■ M05BB03 ACIDO ALENDRONICO E COLECALCIFEROLO  
— M05BX04 DENOSUMAB

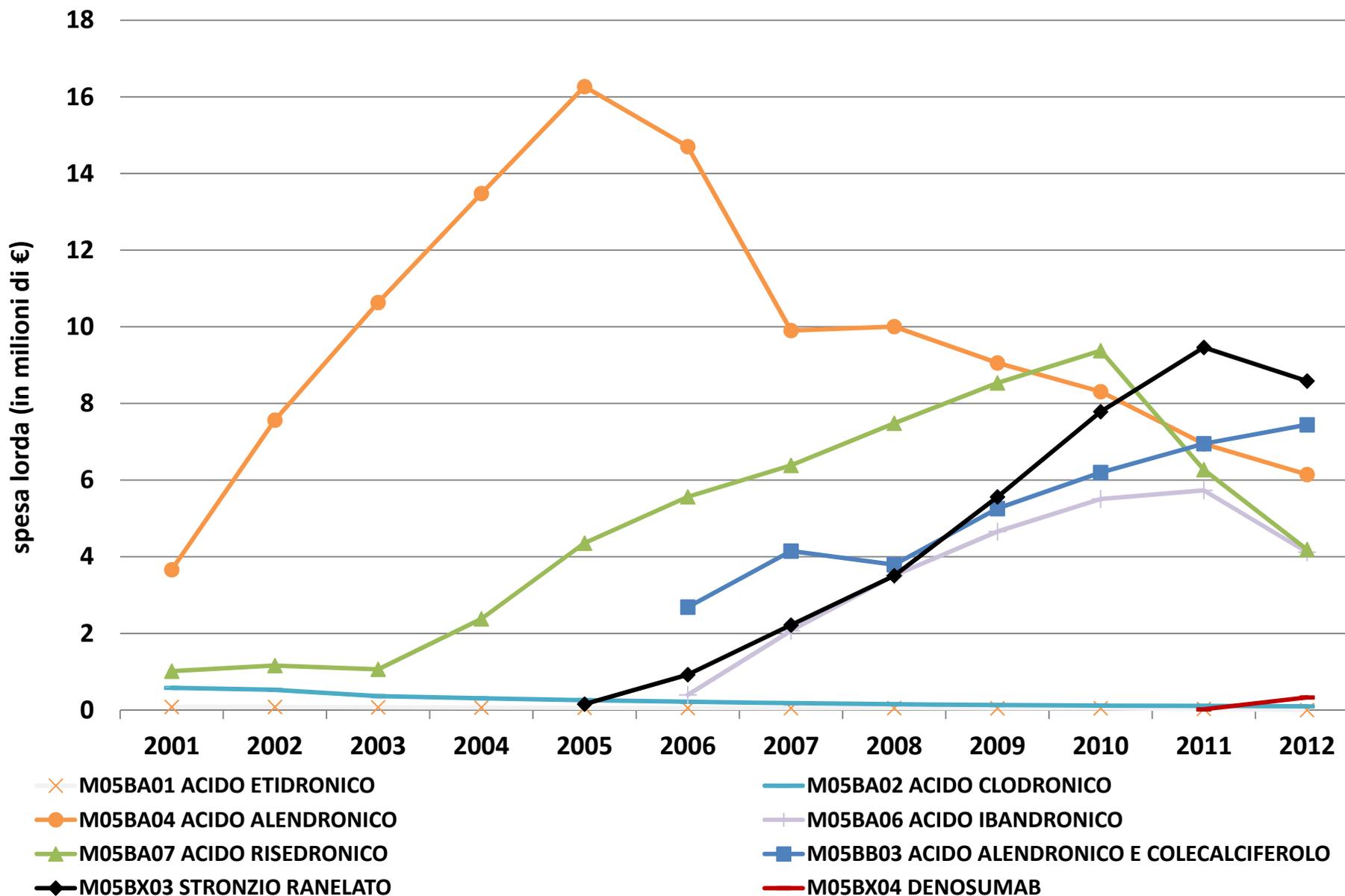
# Consumo di M05B



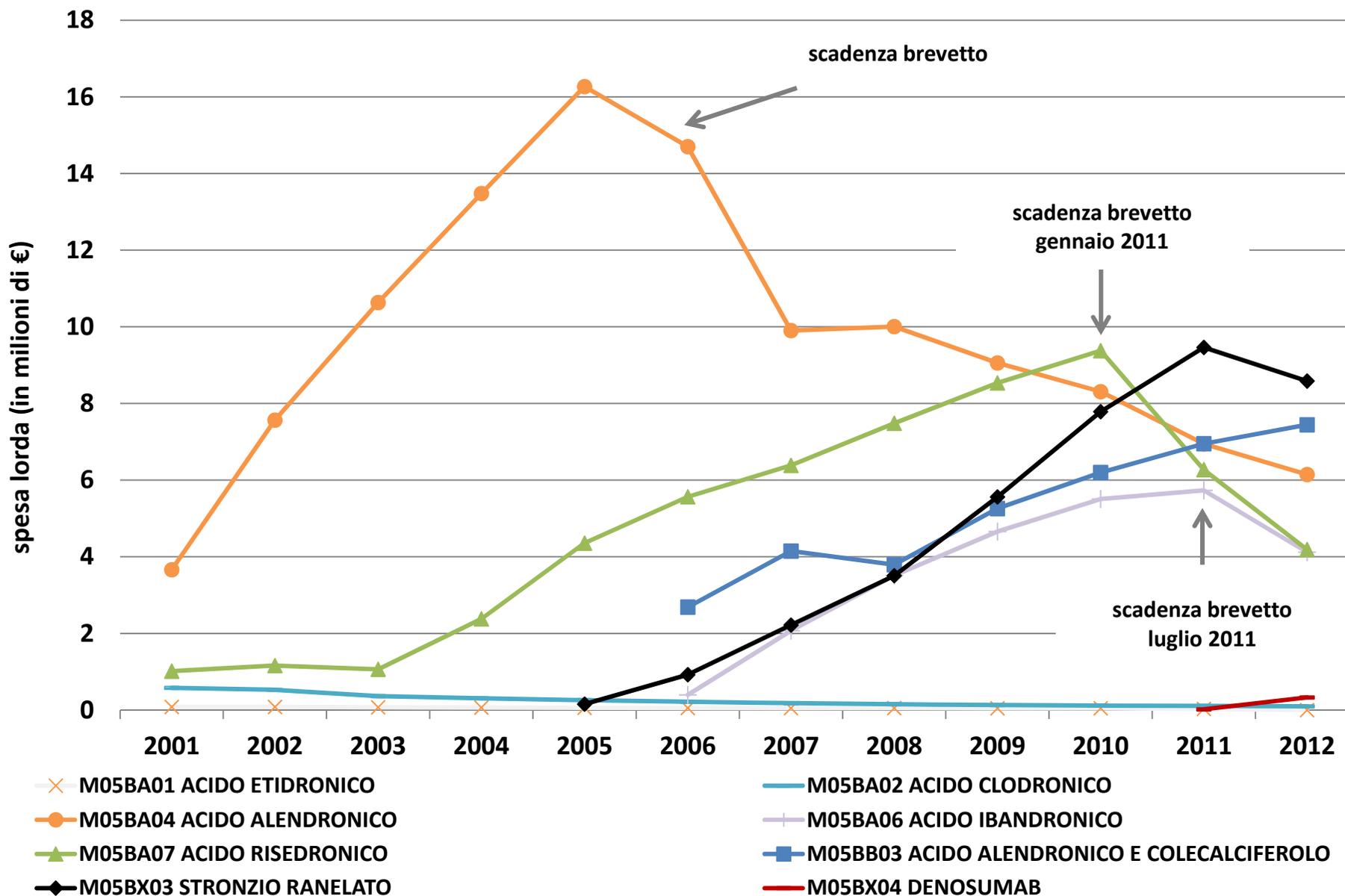
- ✕ M05BA01 ACIDO ETIDRONICO
- M05BA04 ACIDO ALENDRONICO
- ▲ M05BA07 ACIDO RISEDRONICO
- ◆ M05BX03 STRONZIO RANELATO

- M05BA02 ACIDO CLODRONICO
- M05BA06 ACIDO IBANDRONICO
- M05BB03 ACIDO ALENDRONICO E COLECALCIFEROLO
- M05BX04 DENOSUMAB

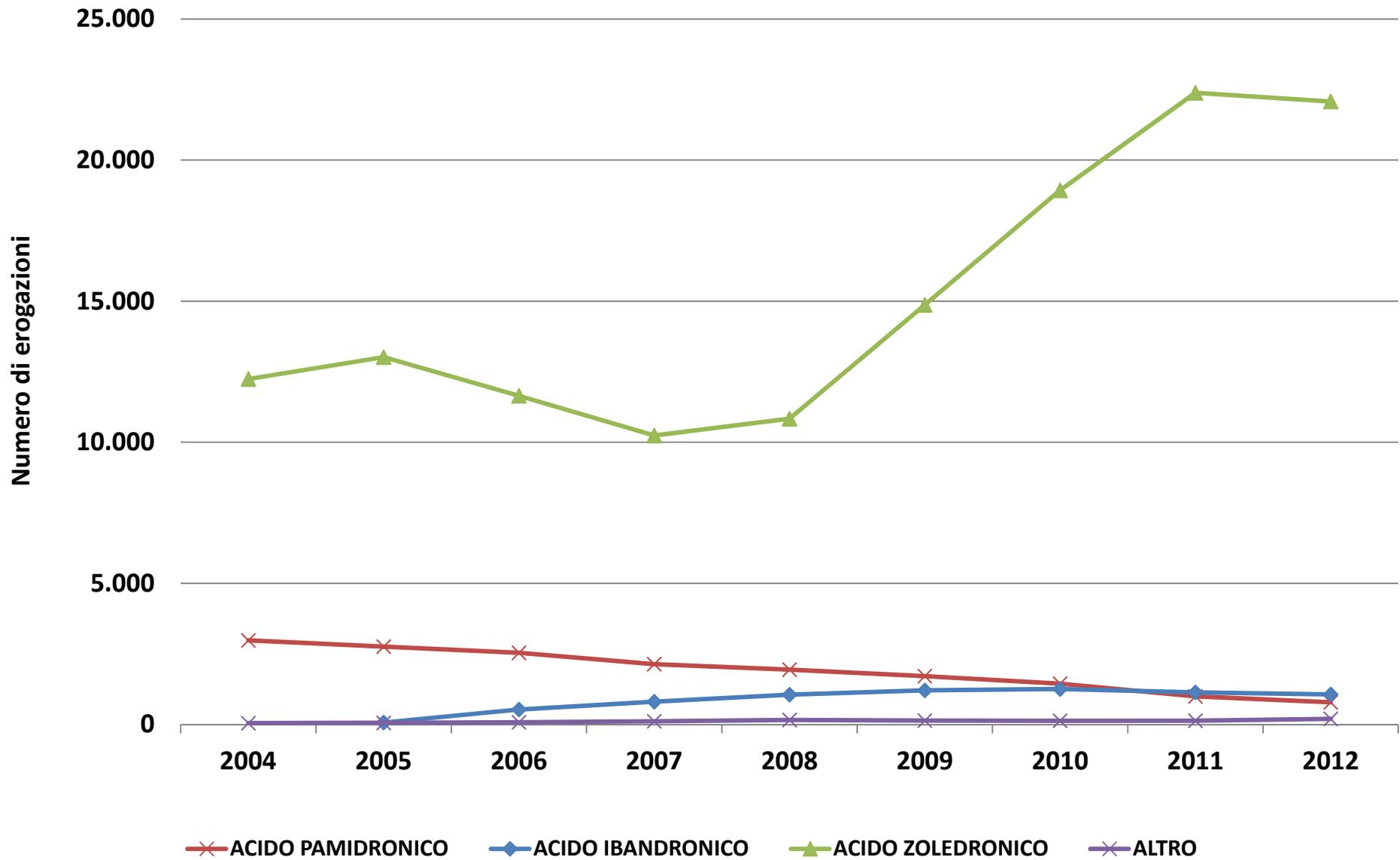
# Spesa di M05B



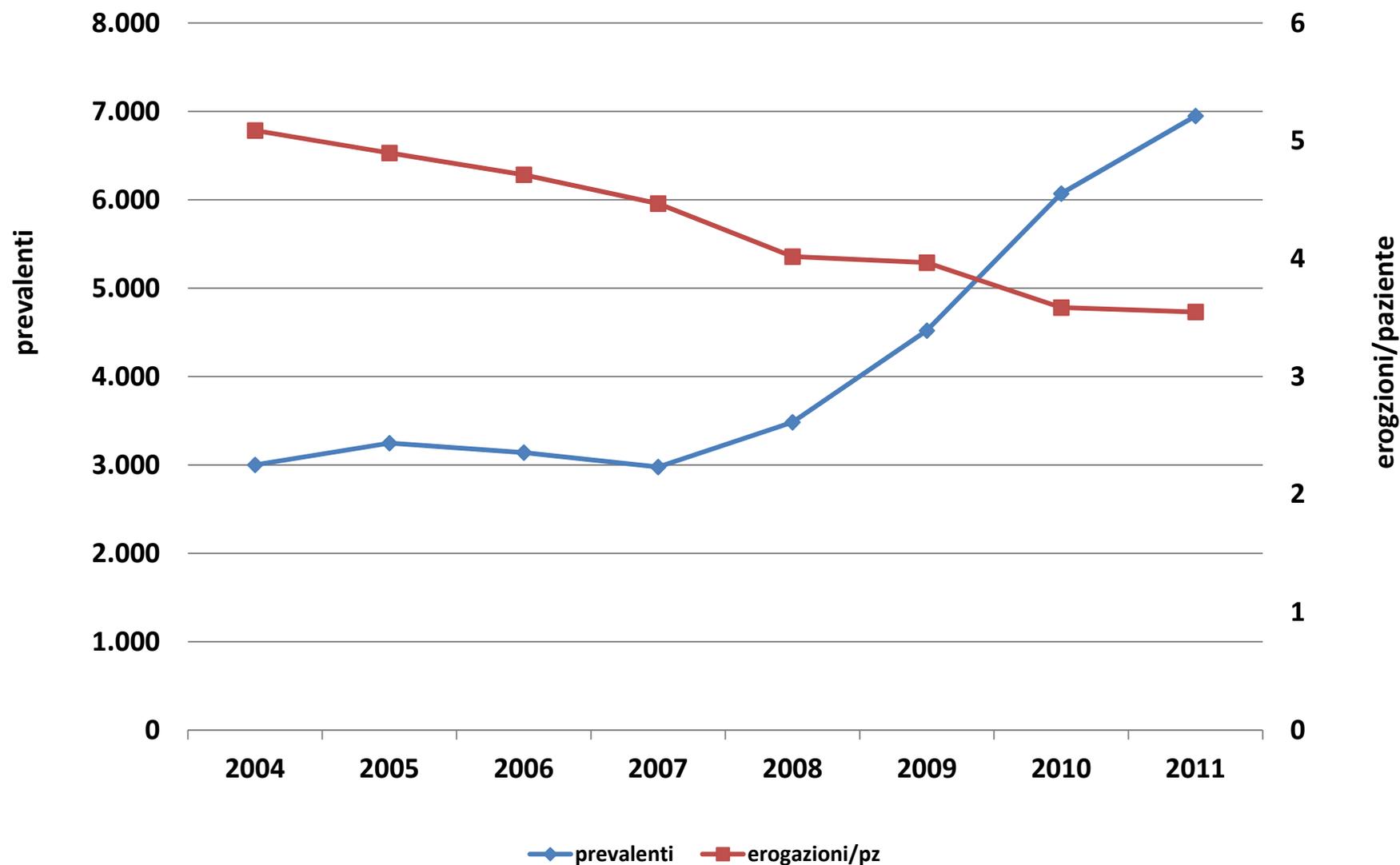
# Spesa di M05B



# Consumo in File F



# File F: trattati prevalenti e numero di erogazioni / paziente



# Indicatori d'utilizzo di M05B

	Prevalenza (%)				DDD /1000 ab die	DDD/ut	DDD mediana	Ut % 1 pr
	totale	maschi	femmine	F/M				
<b>2001</b>	0.3	0.1	0.4	5.5	0.70	125	84	33.8
<b>2002</b>	0.4	0.1	0.7	5.6	1.70	145	112	35.9
<b>2003</b>	0.5	0.1	0.8	5.9	2.33	165	135	31.3
<b>2004</b>	0.7	0.2	1.1	5.9	3.09	166	140	28.4
<b>2005</b>	0.8	0.2	1.3	5.9	4.04	171	158	27.4
<b>2006</b>	0.9	0.2	1.6	6.8	5.17	193	180	21.8
<b>2007</b>	1.1	0.3	2.0	7.4	6.51	199	196	21.2
<b>2008</b>	1.3	0.3	2.2	7.6	7.53	211	224	19.9
<b>2009</b>	1.4	0.3	2.5	7.9	8.54	214	224	19.3
<b>2010</b>	1.6	0.3	2.8	8.2	9.33	214	224	19.6
<b>2011</b>	1.6	0.3	2.8	9.5	9.85	217	224	18.2
<b>Δ% 11-01*</b>	18.4	12.9	18.7	5.2	27.2	5.2	9.3	-5.5

\*CAGR: Indice medio di variazione annua

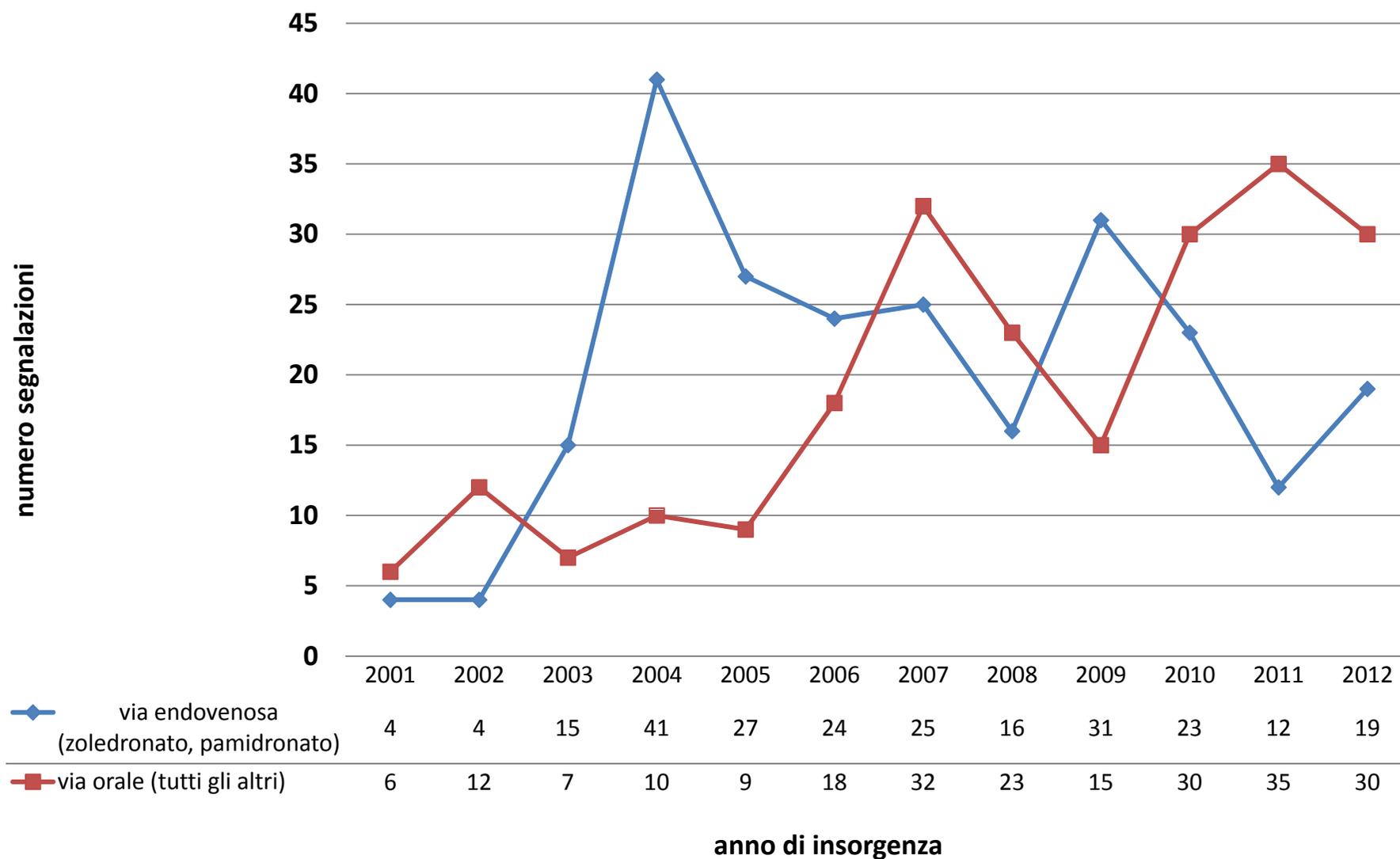
# Analisi di Farmacovigilanza

- *Setting*: Regione Lombardia, 2001-2012
- *Fonte dei dati*: Rete Nazionale di Farmacovigilanza
- Analisi separata per farmaci per uso endovenoso ed orale

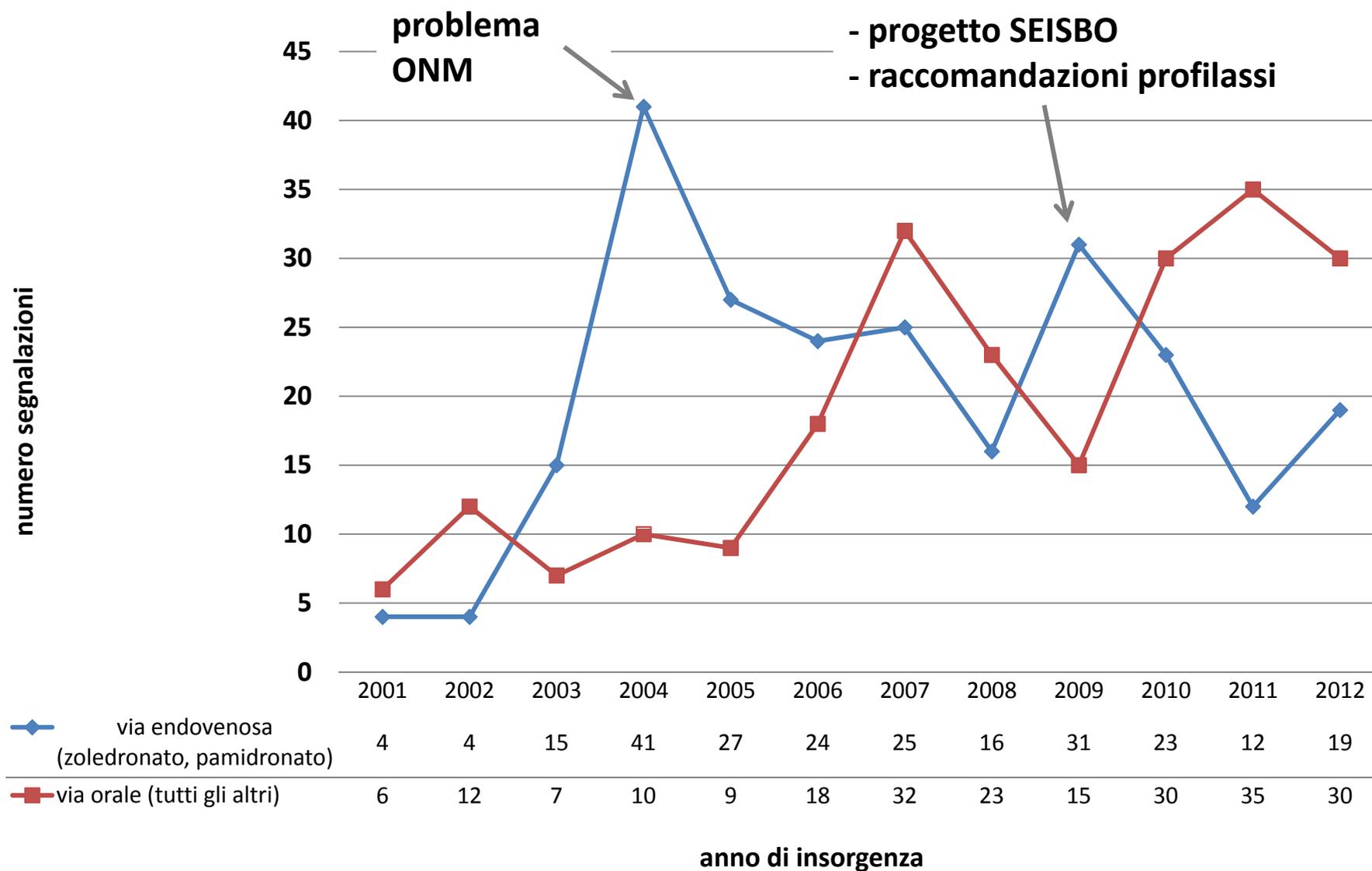
## Risultati (farmacovigilanza)

- **436** schede di sospette reazioni avverse negli anni 2001-2012 in Lombardia, pari a **468** segnalazioni, **48,9%** gravi; **0,84%** di tutte le schede lombarde
- **38,7%** da zoledronato, **15,6%** da alendronato e **12,8%** da pamidronato
- **243** segnalazioni di Osteonecrosi della mandibola (ONM) e condizioni correlate: **63,5%** da zoledronato, **17,2%** da pamidronato, **13,1%** da alendronato.

# Segnalazioni per via di somministrazione



# Segnalazioni per via di somministrazione



# Segnalazioni per principio attivo e gravità

farmaco	numero segnalazioni	gravi	% gravi
zoledronato	181	122	67,4
pamidronato	60	41	68,3
denosumab	3	2	66,7
alendronato/colecalciferolo	13	6	46,2
alendronato	73	29	39,7
clodronato	27	8	29,6
ibandronato	18	5	27,8
stronzio ranelato	57	13	22,8
risedronato	31	3	9,7
neridronato	5	0	0,0
<b>Totale</b>	<b>468</b>	<b>229</b>	<b>48,9</b>

# "Segnali" relativi a M05B nella banca dati AIFA/GIF<sup>1,2</sup>

- Acido clodronico e insufficienza renale (2003)
- Bifosfonati e disturbi visivi (2003)
- Bifosfonati (acido zoledronico e pamidronico) e osteonecrosi della mandibola (2004)
- Bifosfonati e osteonecrosi della mandibola (2005)
- Osteonecrosi e bifosfonati nell'osteoporosi (2006)
- Acido ranelico e insonnia (2006)
- Bifosfonati somministrati per via orale ed osteonecrosi (2007)
- Bifosfonati e reazioni ematologiche (2007)
- Acido ranelico e amnesia (2008)
- Bifosfonati e ipertensione (2008)
- Bifosfonati e reazioni psichiatriche (2009)
- Bifosfonati e disturbi visivi (2010)
- Bifosfonati e fibrillazione atriale (2011)

<sup>1</sup><http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/elenco-dei-segnali>

<sup>2</sup><http://www.farmacovigilanza.eu/it/elenco-segnali>

# Conclusioni (farmacoutilizzazione)

- Rispetto al 2011, M05B registrano una riduzione sia di spesa (-12,9%) sia di consumo (-2,2%): maggiormente rilevante per la spesa perché risente dei minori volumi prescritti e soprattutto della diminuzione di prezzo dei BF (-21,7% nel 2012<sup>1</sup>), anche per effetto della scadenza brevettuale di acido risedronico.
- In controtendenza è la prescrizione di prodotti contenenti acido alendronico associato a colecalciferolo, ancora coperti da brevetto e a costo più elevato (0,90 vs 0,59 € per DDD).
- I dati di prescrizione inoltre mostrano un miglioramento dell'appropriatezza d'uso, in quanto ad un aumento del consumo corrispondono un incremento della durata mediana della terapia e una riduzione della quota di soggetti con una sola prescrizione.

<sup>1</sup>Rapporto OSMED 2012

# Conclusioni (farmacovigilanza)

- Negli anni considerati, l'andamento delle sospette ADR da M05B in Lombardia evidenzia un buon livello di sensibilizzazione alla segnalazione da parte degli operatori sanitari, soprattutto per ONM e condizioni correlate
- Tuttavia sono poche segnalazioni per gli alert più recenti: 5 disturbi oculari (risedronato, alendronato), 3 insufficienze renali acute (zoledronato, pamidronato, stronzio ranelato), 5 trombosi venose e 1 Sindrome di Stevens-Johnson (stronzio ranelato).
- L'attenzione verso il problema dell'ONM<sup>1</sup> potrebbe aver modificato l'atteggiamento prescrittivo dei medici (tendenza a minore erogazione dei BF per via parenterale) e l'attivazione di misure di profilassi (es. screening odontoiatrico<sup>2</sup>) potrebbe aver ridotto l'entità del fenomeno.

<sup>1</sup>CEVEAS. Osteoporosi e fratture ossee. Strategie e trattamenti preventivi

<sup>2</sup>Ann Oncol 2009; 20: 137-45